

**PROYECTO DE FICHA TÉCNICA  
DIRIGIDO AL PROFESIONAL DE LA  
SALUD**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA

### OncoTICE®

BCG, especie Tice®

2 – 8 x 10<sup>8</sup> UFC / ≤15.5 mg

Polvo para suspensión intravesical

*Bacillus Calmette-Guerin* (BCG, por sus siglas en inglés)

## 2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada vial contiene:

### Ingrediente activo:

BCG, especie Tice 2 – 8 x 10<sup>8</sup> UFC / ≤15.5 mg

### Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

## 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

### 3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

OncoTICE está indicado para el tratamiento del carcinoma in situ (CIS, por sus siglas en inglés) de célula urotelial de la vejiga y como una terapia adyuvante después de la resección transuretral (TUR, por sus siglas en inglés) de un carcinoma papilar de célula urotelial superficial de la vejiga, primario o recurrente, en estadio T<sub>A</sub> (grado 2 o 3) o T<sub>1</sub> (grado 1, 2 o 3).

OncoTICE sólo se recomienda para tumores papilares en estadio T<sub>A</sub> grado 1, cuando se considera que existe un alto riesgo de recurrencia tumoral.

### 3.2 POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

#### POSOLOGÍA

Por cada instilación, se prepara una suspensión a partir del contenido de un vial de OncoTICE, y se instila en la vejiga.

#### Tratamiento de inducción

Instilación semanal con OncoTICE durante las primeras 6 semanas.

Cuando se utiliza como una terapia adyuvante después de TUR de un carcinoma de célula urotelial superficial de la vejiga (ver sección 3.1), el tratamiento con OncoTICE debe iniciarse entre 10 y 15 días después de realizar la TUR. El tratamiento no debe iniciarse hasta que las lesiones en la mucosa después de la TUR hayan cicatrizado.

#### Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento está indicado para todos los pacientes y consiste en la instilación semanal con OncoTICE durante 3 semanas consecutivas en los meses 3, 6 y 12 después del inicio del tratamiento. Se debe evaluar la necesidad de tratamiento de mantenimiento cada 6 meses después del primer año de tratamiento, en base a la clasificación tumoral y respuesta clínica.

### **Método de Administración**

Para conocer la preparación de la suspensión de OncoTICE para instilación, ver la sección 5.6.

Insertar el catéter mediante la uretra en la vejiga y drenar la vejiga completamente. La suspensión de OncoTICE de 50 ml se instila en la vejiga mediante un flujo de gravedad a través del catéter. Luego de la instilación de la suspensión de OncoTICE, retirar el catéter. La suspensión instilada de OncoTICE, debe permanecer en la vejiga por un periodo de 2 horas. Durante este periodo se debe procurar que la suspensión instilada de OncoTICE tenga contacto suficiente con toda la superficie mucosa de la vejiga. Por ende, el paciente no debe ser inmovilizado o, en caso de un paciente confinado a una cama, debe ser girado boca abajo y boca arriba cada 15 minutos.

Cuando la suspensión de OncoTICE se haya retenido en la vejiga por dos horas, hacer que el paciente evacúe la suspensión instilada estando sentado. La orina debe evacuarse en posición sentada en el intervalo de 6 horas después del tratamiento y se debe añadir dos tazas de lejía casera al inodoro. La lejía y la orina deben dejarse en el inodoro por 15 minutos antes de bajar la palanca.

Nota:

El paciente no debe ingerir ningún líquido por un período de 4 horas antes de la instilación, hasta que se permita la evacuación de la vejiga (es decir, 2 horas después de la instilación).

### **3.3 CONTRAINDICACIONES**

- Infecciones del tracto urinario. En estos casos, se debe interrumpir la terapia de OncoTICE hasta que el cultivo bacteriano de la orina sea negativo y se detenga la terapia con antibióticos y/o antisépticos urinarios.
- Hematuria macroscópica. En estos casos, la terapia de OncoTICE debe detenerse o posponerse hasta que la hematuria se haya tratado con éxito o haya desaparecido.
- Evidencia clínica de tuberculosis activa existente. Se debe descartar la tuberculosis activa en individuos que son positivos al Derivado de Proteína Purificada (PPD, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento con OncoTICE.
- El tratamiento con fármacos anti-tuberculosos como estreptomina, ácido para-amino-salicílico (PAS, por sus siglas en inglés), isoniazida (INH, por sus siglas en inglés), rifampicina y etambutol.
- Respuesta inmunológica alterada, independientemente de si este deterioro es congénito o causado por enfermedad, fármacos u otra terapia.
- Serología del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) positiva.
- Embarazo y lactancia.

OncoTICE está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o cualquiera de los ingredientes inactivos.

### **3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Antes de la primera instilación de OncoTICE, se debe realizar una prueba de Tuberculina. Si la prueba es positiva, la instilación intravesical de OncoTICE sólo está contraindicada si existe evidencia médica suplementaria para una infección tuberculosa activa.
- La cateterización traumática u otras lesiones de la uretra o mucosa de la vejiga incrementa el riesgo de infección sistémica de BCG. Se recomienda retrasar la administración de OncoTICE en estos pacientes hasta que el daño de la mucosa haya cicatrizado.
- Se recomienda que los pacientes que se sabe están en riesgo de infección por HIV sean evaluados adecuadamente antes de comenzar la terapia.
- Se debe monitorear a los pacientes respecto de la presencia de síntomas de infección sistémica de BCG y signos de toxicidad después de cada tratamiento intravesical.
- OncoTICE no se debe administrar por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

- Con el fin de proteger a la pareja, se debe recomendar al paciente de abstenerse de tener relaciones sexuales dentro de la primera semana después de la instilación de OncoTICE, o utilizar un condón.
- El uso de OncoTICE puede sensibilizar a los pacientes a la tuberculina resultando en una reacción positiva a PPD.
- La reconstitución, preparación y administración de la suspensión de OncoTICE se deben realizar bajo condiciones asépticas.
- El derrame de la suspensión de OncoTICE puede causar la contaminación con BCG, especie Tice. Cualquier suspensión de OncoTICE derramada debe limpiarse cubriéndose con toallas de papel empapadas con desinfectante tuberculocida por al menos 10 minutos. Todo el material de desecho debe eliminarse como material de riesgo biológico.
- La exposición accidental a OncoTICE podría ocurrir a través de una autoinoculación mediante la exposición dérmica a través de una herida abierta o mediante la inhalación o ingesta de la suspensión de OncoTICE. La exposición de OncoTICE no debe producir resultados adversos significativos en la salud de individuos sanos. Sin embargo, en el caso de sospecha de una exposición accidental de OncoTICE, se recomienda una prueba cutánea PPD al momento del accidente y seis semanas después para detectar conversiones en la prueba cutánea.
- Se debe controlar a los pacientes para detectar la presencia de síntomas de infección sistémica por BCG y signos de toxicidad después de cada tratamiento intravesical. El paciente debe ser consciente de la posibilidad de un brote tardío de infecciones por BCG. Los síntomas pueden retrasarse de meses a años después de la última dosis y se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica si se presentan síntomas como fiebre y pérdida de peso de origen desconocido.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

### 3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

OncoTICE es sensible a la mayoría de antibióticos y en particular a los fármacos antituberculosis utilizados rutinariamente como estreptomina, ácido para-amino-salicílico (PAS), isoniazida (INH), rifampicina y etambutol. Por ende, la actividad antitumoral de OncoTICE puede verse influenciada por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente está siendo tratado con un antibiótico se recomienda posponer o parar la instilación intravesical hasta el final del tratamiento antibiótico (ver también sección 3.3).

Los inmunosupresores y/o depresores de la médula ósea y/o la radiación pueden interferir con el desarrollo de la respuesta inmunológica y por ende con la eficacia anti-tumoral, por lo cual no deben utilizarse en combinación con OncoTICE.

### 3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

La instilación de OncoTICE para el tratamiento del carcinoma de vejiga se encuentra contraindicada durante el embarazo y lactancia (ver sección 3.3).

### 3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

En base al perfil farmacodinámico de OncoTICE, se asume que el producto no afectará la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

### 3.8 REACCIONES ADVERSAS

#### Resumen del perfil de seguridad

Los efectos secundarios de la terapia de OncoTICE intravesical son generalmente leves y temporales. La toxicidad y efectos secundarios parecen estar directamente relacionados al recuento de UFC acumulado de BCG administrado con diversas instilaciones. Aproximadamente 90% de los pacientes desarrollan síntomas de irritación local en la vejiga. Se informa con mucha frecuencia polaquiuria y disuria. La cistitis y reacciones

inflamatorias típicas (granulomas), que ocurren en la mucosa de la vejiga después de la instilación de BCG y que causan estos síntomas, pueden ser una parte esencial de la actividad antitumoral de BCG. En la mayoría de los casos, los síntomas desaparecen dentro de dos días después de la instilación y la cistitis no requiere tratamiento. Durante el tratamiento de mantenimiento con BCG, los síntomas de cistitis pueden ser más pronunciados y prolongados. En estos casos, cuando hay presencia de síntomas severos, se puede administrar isoniazida (300 mg al día) y analgésicos hasta la desaparición de los síntomas.

**Cuadro 1: Informar efectos secundarios durante la vigilancia posterior a la comercialización**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común (>1/10)	Común (>1/100, <1/10)	No común (>1/1,000, <1/100)	Raro (>1/10,000, <1/1,000)	Muy raro (<1/10,000)	No conocido
Infecciones e infestaciones		Infección del tracto urinario	Infección diseminada por Bacillus Calmette-Guerin, tuberculosis infecciosa, incluso con inicio tardío <sup>1</sup>		Faringitis, orquitis, síndrome de Reiter, Lupus vulgaris	
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Anemia	Pancitopenia, trombocitopenia		Linfadenopatía	
Trastornos del sistema inmune					Hipersensibilidad <sup>3</sup>	
Trastornos del metabolismo y la nutrición					Anorexia	
Trastornos psiquiátricos					Estado de confusión	
Trastornos del sistema nervioso					Mareo, disestesia <sup>3</sup> , hiperestesia <sup>3</sup> , parestesia, somnolencia, cefalea, hipertensión, neuralgia <sup>3</sup>	Endoftalmitis infecciosa
Trastornos oculares					Conjuntivitis	
Trastornos del oído y el laberinto					Vértigo <sup>3</sup>	
Trastornos vasculares					Hipotensión	Vasculitis <sup>3, 4</sup>
Trastornos respiratorios, torácico y del mediastino		Neumonitis		Tos	Bronquitis, disnea, rinitis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea			Dispepsia <sup>3</sup> , flatulencia <sup>3</sup>	

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy común (>1/10)	Común (>1/100, <1/10)	No común (>1/1,000, <1/100)	Raro (>1/10,000, <1/1,000)	Muy raro (<1/10,000)	No conocido
Trastornos hepatobiliares			Hepatitis			
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			Sarpullido, erupciones y exantemas NEC <sup>1</sup>		Alopecia, hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Artralgia, artritis, mialgia			Dolor de espalda	
Trastornos renal y urinario	Cistitis, disuria, polaquiuria, hematuria	Incontinencia urinaria, urgencia para miccionar, análisis de orina anormal	Constricción de la vejiga, piuria, retención urinaria, obstrucción uretérica		Falla renal aguda	
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas				Epididimitis	Balanopostitis, prostatitis, molestia vulvovaginal <sup>3</sup>	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Enfermedad pseudogripal, pirexia, malestar general, fatiga	Escalofríos			Dolor de pecho, edema periférico, granuloma <sup>2</sup>	
Investigaciones			Aumento de las enzimas hepáticas		Aumento del antígeno específico prostático, disminución de peso	

NEC, por sus siglas en inglés = no se clasifica en otro lado

<sup>1</sup>Término de alto nivel en lugar del Término Preferido. Se describe con más detalle a continuación en "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

<sup>2</sup>Se ha observado granuloma en diversos órganos incluyendo la aorta, vejiga, epidídimos, tracto gastrointestinal, riñones, hígado, pulmones, ganglios linfáticos, peritoneo, próstata.

<sup>3</sup>Sólo se informaron casos aislados durante la vigilancia posterior a la comercialización

<sup>4</sup>La infección por BCG manifestada como vasculitis, incluso con afectación del sistema nervioso central, se ha observado en la vigilancia posterior a la comercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

También se observa comúnmente malestar general, fiebre leve o moderada y/o síntomas pseudogripales (fiebre, escalofríos, malestar y mialgia). Esto puede acompañar a las toxicidades irritativas localizadas que a menudo reflejan reacciones de hipersensibilidad y pueden ser tratadas sintomáticamente. Estos síntomas usualmente aparecen dentro de 4 horas después de la instilación y duran de 24 a 48 horas. La fiebre superior a 39°C se resuelve típicamente dentro de 24 a 48 horas cuando se trata con antipiréticos (de preferencia paracetamol) y fluidos. Sin embargo, con frecuencia no es posible distinguir estas reacciones febriles no complicadas de la infección sistémica prematura de BCG, y se puede indicar el tratamiento antituberculosis.

La fiebre por encima de 39 °C que no se resuelve dentro de 12 horas a pesar de la terapia antipirética debe considerarse como una infección sistémica de BCG, debe ser clínicamente confirmada, y debe tratarse, de ser necesario.

Las infecciones sistémicas de BCG podrían deberse a cateterización traumática, perforación de la vejiga o instilación prematura de OncoTICE después de TUR extensiva de un carcinoma superficial de la vejiga. Estas infecciones sistémicas pueden manifestarse inicialmente con síntomas como neumonitis, hepatitis, citopenia, aneurisma infeccioso, vasculitis, endoftalmitis infecciosa, y/o sepsis frecuente después de un período de fiebre y malestar general durante el cual aumentan progresivamente los síntomas. La presentación de infecciones sistémicas también puede retrasarse de meses a años después de la última dosis y se debe instruir a los pacientes para que busquen atención médica si se presentan síntomas como fiebre y pérdida de peso de origen desconocido. Los pacientes con síntomas de infección sistémica de BCG inducida por OncoTICE deben ser tratados adecuadamente con fármacos antituberculosos de acuerdo a los programas de tratamiento utilizados para las infecciones de tuberculosis. En estos casos, está contraindicado continuar el tratamiento con OncoTICE.

#### Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del producto farmacéutico. Permite seguir controlando el equilibrio riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que comuniquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L al 411-5100.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

### **3.9 SOBREDOSIS**

La sobredosis ocurre cuando se administra más de un vial de OncoTICE por instilación. En el caso de una sobredosis, el paciente debe ser estrechamente monitoreado para detectar signos de infección sistémica por BCG, y de ser necesario, ser tratado con fármacos antituberculosis.

## **4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo Farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, Otros inmunoestimulantes.  
Código ATC: L03AX03

### **4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

OncoTICE es un agente inmunoestimulante y contiene actividad antitumoral, pero se desconoce el mecanismo de acción exacto. Los datos del estudio sugieren que se produce una respuesta inmunológica activa. BCG evoca una respuesta inflamatoria local que incluye una serie de células inmunológicas, como macrófagos y células T.

### **4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

Se sabe que OncoTICE se puede unir específicamente a la fibronectina en la pared de la vejiga. Sin embargo, la mayor parte de OncoTICE instilado se excretará con la primera evacuación de orina, dos horas después de la instilación.

### **4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD**

Ningún resultado sobresaliente.

## 5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

### 5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa monohidrato  
Asparragina monohidrato  
Ácido cítrico monohidratado  
Fosfato potásico (dibásico)  
Sulfato magnésico heptahidratado  
Citrato férrico-amónico  
Glicerina  
Formiato de Zinc  
Hidróxido amónico

### 5.2 INCOMPATIBILIDADES

OncoTICE es incompatible con las soluciones hipotónicas e hipertónicas. OncoTICE sólo debe mezclarse con solución salina fisiológica según se describe en la sección 5.6. No se han realizado otros estudios de incompatibilidad.

### 5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

Se ha demostrado la estabilidad del producto reconstituido (“estabilidad en uso”) durante 2 horas a una temperatura de 2–8°C y protegido de la luz. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/reconstitución/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, la vida útil y las condiciones de almacenamiento del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

### 5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2 - 8°C.  
Proteger de la luz.  
Se recomienda desechar el OncoTICE reconstituido que no haya sido empleado dentro de 2 horas.

### 5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 01 vial de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo para suspensión intravesical.  
Caja de cartón conteniendo una cuneta de PVC blanco con 01 vial de vidrio tipo I incoloro conteniendo polvo para suspensión intravesical.

### 5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Realizar los siguientes procedimientos bajo condiciones asépticas:

#### Reconstitución y preparación de la solución para Instilación

Añadir 1 mL de solución salina fisiológica estéril mediante una jeringa estéril al contenido de 1 vial de OncoTICE. Asegúrese de que la aguja esté insertada a través del centro del tapón de goma del vial. Permitir que asiente por algunos minutos.

Luego, mezcle el contenido del vial hasta obtener una suspensión homogénea, haciendo girar suavemente el vial (Precaución: evite la agitación forzada).

Diluir la suspensión reconstituida en solución salina fisiológica estéril hasta un volumen de 49 mL. Enjuagar el vial vacío con 1 mL de solución salina fisiológica estéril. Añadir el fluido de enjuague a la suspensión reconstituida hasta un volumen final de 50 mL. Mezclar la suspensión cuidadosamente. La suspensión ahora está lista para utilizarse, y contiene  $0.4- 1.6 \times 10^7$  UFC/ mL.

Cualquier producto farmacéutico o material sobrante no utilizado debe ser desechado de acuerdo con los requerimientos locales. OncoTICE contiene micobacterias atenuadas vivas. Debido al riesgo potencial de transmisión, debe prepararse, manipularse y desecharse como material de riesgo biológico (ver la sección 3.4). Se puede considerar el uso de un dispositivo de transferencia de sistema cerrado sin agujas al transferir OncoTICE del empaque primario al equipo de instilación.

**NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA**

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

**FECHA DE REVISIÓN: 12/2021**