

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONCOTICE 2-8 X 10<sup>8</sup> CFU intravesikal kullanıma yönelik instilasyon sıvısı için toz  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** ONCO TICE, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) kültüründen hazırlanmış zayıflatılmış Mikobakteri bovis basilleri içeren, dondurularak kurutulmuş bir preparattır. Dondurularak kurutulmuş ONCO TICE, her biri 2-8 X 10<sup>8</sup> koloni oluşturuvcu ünite (CFU) içeren mühürlü cam flakonlarda satılmaktadır. 50 ml salin ile yeniden oluşturulan süspansiyon 0.4-1.6 X 10<sup>7</sup> CFU/ml içerir.

**Yardımcı madde(ler):**

Potasyum fosfat (dibazik) 0.125 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravesikal kullanıma yönelik instilasyon (aşılama) sıvısı için toz  
Beyaz, beyaza yakın toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ONCO TICE mesanenin yassı üretelyal hücre karsinoma in situ (CIS) tedavisinde ve mesanenin T<sub>A</sub> (derece 2 ya da 3) veya T<sub>1</sub> (derece 1,2 veya 3) evresindeki primer veya nükseden yüzeysel papiller ürotelyal hücre karsinomasının transüretal rezeksiyonunu (TUR) takiben destek tedavi olarak kullanılmaktadır. ONCO TICE evre T<sub>A</sub> derece 1 papiller tümörlerinde, yalnızca tümör yineleme riski çok yüksek olduğunda önerilmektedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

ONCO TICE süspansiyonunun hazırlanması için bkz. Bölüm 6.6.

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Her instilasyonda, yeniden hazırlanmış ve seyreltilmiş bir ONCO TICE flakonun içeriği mesaneye verilmektedir.

İndüksiyon tedavisi:

İlk 6 hafta boyunca haftalık ONCO TICE instilasyonu.

Mesanenin yüzeysel ürotelyal hücre karsinomuna yönelik TUR işleminden sonra destek tedavi olarak kullanıldığında (bkz. "Terapötik endikasyonlar"), ONCO TICE tedavisine

TUR uygulandıktan 10-15 gün sonra başlanmalıdır. Tedaviye TUR sonrasındaki mukozal lezyonlar iyileşene dek başlanmamalıdır.  
İdame tedavisi:

İdame tedavisi tüm hastalar için gereklidir ve tedaviye başlandıktan sonraki 3, 6 ve 12. aylarda 3 ardışık hafta boyunca haftalık ONCO TICE instilasyonundan oluşur. Tedavinin ilk yılından sonra idame tedavinin gerekliliği, 6 ayda bir kez olmak üzere tümör sınıflandırması ve klinik yanıtı göre değerlendirilmelidir.

### **Uygulama şekli**

Bir katater üretradan mesaneye sokularak mesane tamamen boşaltılır.

Hazırlanmış ONCO TICE süspansiyonunu içeren 50ml'lik şırınga katatere bağlanır ve süspansiyon mesaneye boşaltılır. Kapalı sistem bir transfer cihazı mevcut değilse, 50 ml OncoTICE süspansiyonu, mesaneye yerçekimi akışı ile yerleştirilir. ONCO TICE süspansiyonu verildikten sonra kateter çıkarılır.

Verilen ONCO TICE süspansiyonu mesanede 2 saat boyunca kalmalıdır. Bu süre içinde verilen ONCO TICE süspansiyonunun mesanenin tüm mukozal yüzeyi ile temas etmesi önemlidir. Bu nedenle hasta yatırılmamalı veya yatalak hastalar 15 dakikada bir yüz üstü ve sırt üstü pozisyonlarına döndürülmelidir.

ONCO TICE süspansiyon mesanede 2 saat boyunca kaldıktan sonra, verilen süspansiyon oturur pozisyonda boşaltılır. İdrar tedaviden sonraki 6 saat boyunca oturarak boşaltılır ve sifon çekilmeden önce tuvalete iki fincan çamaşır suyu dökülmelidir. Sifon çekilmeden önce idrar ve çamaşır suyu tuvalette 15 dakika bekletilmelidir.

Not:

Hasta instilasyonundan 4 saat önceden başlayarak ve mesanenin boşaltılmasına izin verilene dek (instilasyondan 2 saat sonra) herhangi bir sıvı almamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:** Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda ONCO TICE'in güvenliliği ve etkililiğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik hastalarda ONCO TICE'in güvenliliği ve etkililiğine ilişkin veri bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:** İndüksiyon ve idame tedavisi süresince önerilen tedavi çizelgesi geriatrik popülasyonda da uygulanır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- İdrar yolu enfeksiyonları. Bu durumda ONCO TICE tedavisine, idrar bakteri kültürü negatif olana ve antibiyotik ve/veya idrar antiseptikleri ile tedavi kesilene dek ara verilmelidir.
- Ağır hematüri. Bu olgularda ONCO TICE tedavisi, hematüri başarılı biçimde tedavi edilene dek kesilmeli ya da ertelenmelidir.
- Varolan aktif tüberküloza ilişkin klinik kanıt. ONCO TICE tedavisine başlanmadan önce PPD pozitif olan kişilerde aktif tüberküloz dışlanmalıdır.

- Streptomisin, paraamino salisilik asit (PAS), izoniazid (INH), rifampisin ve etambutol gibi anti tüberküloz ilaçlarla tedavi.
- Konjenital veya hastalığa bağlı ilaç ya da başka bir tedaviye bağlı olduğuna bakılmaksızın bağışıklık yanıtında bozulma.
- Pozitif HIV serolojisi.
- Gebelik ve laktasyon.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ONCO TICE'in ilk uygulanmasından önce, tüberkülin testi yapılmalıdır. Bu testin pozitif olması halinde, ONCO TICE'in intravezikal instilasyonu yalnızca aktif tüberküloz enfeksiyonuna ilişkin ek tıbbi bulguların varlığında kontrendikedir.
- Travmatik kateterizasyon ya da üretra veya mesane mukozasındaki diğer yaralanmalar, sistemik BCG enfeksiyonuna yol açabilir. Bu hastalarda ONCO TICE uygulamasının mukozadaki hasar iyileşene dek geciktirilmesi önerilir.
- HIV enfeksiyonu riski taşıdıkları bilinen hastaların tedaviye başlamadan önce yeterli ölçüde taranması önerilir.
- Her intravezikal uygulama ardından hastalar sistemik BCG enfeksiyonu semptomları ve toksisite bulguları yönünden izlenmelidir.

• **Sadece intravezikal kullanım içindir. Subkutan, intradermal, intramuskuler, intravenöz veya oral kullanılmaz ve kanserin veya tüberkülozun önlenmesinde kullanılan bir aşı değildir.**

- Hastanın eşinin korunması için, hastaya ONCO TICE instilasyonundan sonra 1 hafta boyunca cinsel ilişkiye girmemesi ya da kondom kullanılması önerilmelidir.
- ONCO TICE kullanımı, hastayı tüberküline karşı duyarlılaştırarak pozitif PPD reaksiyonuna yol açabilir.
- İnstilasyon ve uygulama için ONCO TICE süspansiyonun sulandırılması ve hazırlanması aseptik koşullar altında yapılmalıdır.
- ONCO TICE süspansiyonunun dökülmesi Tice BCG kontaminasyonuna neden olabilir. Dökülen ONCO TICE süspansiyonunun tümü tüberkülozidal dezenfektanla ıslatılmış kağıt havluyla en az 10 dakika boyunca örtülerek temizlenmelidir. Tüm atık maddeler, biyolojik tehlike arz eden malzemeler gibi atılmalıdır.
- Kaza ile ONCO TICE maruziyeti, kişinin kendini inoküle etmesiyle, açık yara üzerinden dermal maruziyet, ONCO TICE süspansiyonunun inhalasyonu ya da yutulması ile gerçekleşebilir. ONCO TICE maruziyeti, sağlıklı bireylerde önemli advers sağlık sorunlarına neden olmamalıdır. Fakat kişinin kendini kaza ile inoküle etmesi durumunda, kaza anında ve 6 hafta sonra PPD cilt testi yapılarak değişimin saptanması önerilir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (39 mg)’dan daha az potasyum ihtiva eder; yani aslında “potasyum içermez”.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ONCO TICE birçok antibiyotiğe ve özellikle de streptomisin, paraamino salisilik asit (PAS), izoniazid (INH), rifampisin ve etambutol gibi rutin olarak kullanılan anti tüberküloz ilaçlarına karşı duyarlıdır. Bu nedenle ONCO TICE'in antitümör etkinliği antibiyotiklerle yapılan eşzamanlı tedaviden etkilenebilir. Antibiyotik tedavisi gören

hastada intravezikal instilasyonun tedavi sonuna dek ertelenmesi önerilir (bkz. “Kontrendikasyonlar”).

İmmunosüpresanlar ve/veya kemik iliği baskılayıcı ürünler ve/veya radyasyon, bağışıklık yanıtını ve dolayısıyla antitümör etkinliği olumsuz etkileyebilir ve bu nedenle ONCO TICE ile birlikte kullanılmamalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:** Hiçbir resmi etkileşim çalışması yapılmamıştır. Erişkinler için yukarıda anlatılan etkileşimler ve bunların kontrendikasyonları (bkz bölüm 4.3); pediatrik hastalarda, karaciğer ve/veya safra yolu hastalıkları ve/veya böbrek yetersizliği olan hastalarda ve ileri yaştaki hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:** Pediyatrik popülasyonda yapılmış herhangi bir etkileşim çalışması mevcut değildir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C’dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ONCO TICE tedavisi sırasında çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

Mesane kanserinin tedavisine yönelik ONCO TICE instilasyonu gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. “Kontrendikasyonlar”).

ONCO TICE’in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

##### **Laktasyon dönemi**

Mesane kanserinin tedavisine yönelik ONCO TICE instilasyonu laktasyon sırasında kontrendikedir (bkz. “Kontrendikasyonlar”).

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Aktif cinsel yaşamı olan gerek erkeklere gerekse kadınlara tedavi sırasında (ve tedavi tamamlandıktan sonra 1 hafta boyunca) cinsel ilişkide bulunmamaları ya da prezervatif kullanmaları önerilmelidir (bkz Bölüm 4.4).

#### 4.7. Araç ve makine kullanma üzerine etkiler

ONCO TICE’in farmakodinamik profiline bakılarak, bu ürünün araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemeyeceği varsayılmaktadır.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

Intraveziküler ONCO TICE tedavisinin yan etkileri genellikle hafif ve geçici niteliktedir. Toksikite ve yan etkiler değişik instilasyonlarda uygulanan BCG kümülatif CFU sayımıyla doğrudan ilişkili görünmektedir. Hastaların yaklaşık %90'ının mesanesinde yerel iritasyon semptomları görülmektedir. Pollaküri ve dizüri çok sık bildirilmektedir. BCG instilasyonundan sonra mesane mukozasında gelişerek bu semptomlara neden olan sistit ve tipik enflamatuvar reaksiyonlar (granülomlar), BCG'nin anti-tümör aktivitesinin temel bir parçası olabilir. Çoğu olguda, bu semptomlar instilasyon sonrası 2 gün içinde kaybolmakta ve sistit tedavisi gerekmemektedir. BCG idame tedavisi sırasında, sistit semptomları daha belirgin ve uzun süreli olabilir. Bu olgularda ciddi semptomlar söz konusu olduğunda, semptomlar geçene dek izoniazid (300 mg/gün) ve analjezikler verilebilir.

Sıklıkla hipersensitivite reaksiyonlarını yansıtan lokalize, irritatif toksisitelere eşlik eden ve semptomatik olarak tedavi edilebilen kırgınlık, düşük-orta derecede ateş ve/veya grip benzeri semptomlar (ateş, kaslarda sertlik, kırgınlık ve kas ağrısı) da sıklıkla gözlenmiştir. Bu semptomlar genellikle instilasyondan 4 saat sonra ortaya çıkmaktadır ve 24-48 saat sürmektedir. 39°C ve üzerindeki ateş, tipik olarak antipiretikler (tercihen parasetamol) ve sıvı başlandıktan 24-48 saat sonra düşmektedir. Fakat komplikasyonsuz ateş reaksiyonlarının erken sistemik BCG enfeksiyonlarından ayırt edilmesi genellikle mümkün değildir ve anti tüberküloz tedavi endike olabilir. 39°C üzerinde olan ve antipiretik tedaviye rağmen 12 saat içinde düşmeyen ateş, sistemik BCG enfeksiyonu olarak kabul edilmeli ve tanı klinik olarak doğrulanarak tedaviye başlanmalıdır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Pazarlama sonrası izlemde bildirilen yan etkiler

##### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonları

Yaygın olmayan: Tüberküloz enfeksiyonları<sup>1</sup>

Çok seyrek: Yutak (farinks) iltihabı, orşit, Reiter sendromu, Lupus vulgaris

##### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Yaygın: Anemi

Yaygın olmayan: Pansitopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Lenfadenopati

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok seyrek: Anoreksiya

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok seyrek: Konfüzyonel durum

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Sersemlik, disestezi<sup>3</sup>, hiperestezi<sup>3</sup>, parestezi, uykululuk hali, baş ağrısı, kasların aşırı gerilmesi, nevralsi<sup>3</sup>

**Göz hastalıkları**

Çok seyrek: Konjonktivit

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Çok seyrek: Vertigo<sup>3</sup>

**Vasküler hastalıkları**

Çok seyrek: Hipotansiyon

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Pnömonit

Seyrek: Öksürük

Çok seyrek: Bronş iltihabı, nefes darlığı, nezle

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal

Çok seyrek: Hazımsızlık<sup>3</sup>, gaz<sup>3</sup>

**Hepatobilyer hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hepatit

**Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan: Döküntü, erüpsiyon (cilt döküntüsü) ve eksantem BYS<sup>1</sup>

Çok seyrek: Saç dökülmesi, hiperhidroz

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Eklem ağrısı, eklem iltihabı, kas ağrısı

Çok seyrek: Sırt ağrısı

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok yaygın: Sistit, dizüri (ağrılı idrar yapma), pollaküri (sık idrar yapma), hematüri (idrarda kan görülmesi)

Yaygın: İdrar kaçırma, acil idrara çıkma, idrar analizi bulgularında bozukluk

Yaygın olmayan: Mesane konstrüksiyonu, piyüri (iltihaplı idrar), idrar retansiyonu, üreter tıkanıklığı

Çok seyrek: Akut böbrek yetmezliği

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Epididimit (testis arkası iltihabı)

Çok seyrek: Balanopostit, prostatit ve vulvovajinal rahatsızlık<sup>3</sup>

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: İnfluenza benzeri hastalık, yüksek ateş, kırgınlık, yorgunluk

Yaygın: Rigor

Çok seyrek: Göğüs ağrısı, periferik ödem ve granülom<sup>2</sup>

**Araştırmalar**

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde artış

Çok seyrek: Prostata spesifik antijen artışı, kilo kaybı

BYS: başka yerde sınıflandırılmamış

<sup>1</sup> Tercih edilen terim yerine sık kullanılan terim

<sup>2</sup> Granülomlar aort, mesane, epididim, gastrointestinal kanal, böbrek, karaciğer, akciğerler, lenf düğümü, periton ve prostat dahil çeşitli organlarda gözlenmiştir.

<sup>3</sup> Pazarlama sonrası izlemde yalnızca izole olgular bildirilmiştir.

Sistemik BCG enfeksiyonları, travmatik kataterizasyon, mesane perforasyonu ya da yüzeysel mesane kanserinde kapsamlı TUR işlemi sonrasında erken BCG instilasyonu nedeniyle gelişebilir. Bu sistemik enfeksiyonlar, semptomların giderek arttığı ateş ve kırgınlık dönemi ardından pnömonit, hepatit, sitopeni, vaskülit, enfektif anevrizma ve/veya sepsis şeklinde ortaya çıkabilir. Tedavinin neden olduğu sistemik BCG enfeksiyonları olan hastalar, tüberküloz enfeksiyonları için kullanılan tedavi çizelgesine uygun biçimde anti tüberküloz ilaçlarla yeterli biçimde tedavi edilmelidir. Bu olgularda Tice BCG tedavisi kontrendikedir.

#### Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

İnstilasyonda birden fazla ONCO TICE flakonu uygulandığında doz aşımı ortaya çıkar. Doz aşımı durumunda hasta sistemik BCG enfeksiyonu bulguları açısından yakından izlenmeli ve gerekirse anti tüberküloz ilaçlarla tedavi edilmelidir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Sitokinler ve İmmünomodülatörler;  
ATC kodu: L03AX03

ONCO TICE bağışıklığı uyaran bir ilaçtır. Antitümör etkinliğe sahiptir fakat bunun etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Çalışma verileri aktif ve özgün olmayan bağışıklık yanıtı geliştiğini ileri sürmektedir. BCG, makrofaj, doğal katil hücreler ve T hücreler gibi çeşitli hücreleri içeren bölgesel bir bağışıklık yanıtına yol açar.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

##### **Genel özellikler**

##### Emilim:

Mesane kanserinin tedavisi ve nükslerinin profilaksisi için, BCG mesaneye damlatılarak (instilasyonla) verilir ve iki saat kadar içeride bırakıldıktan sonra miksiyonla boşaltılır. Miksiyon sonrası bir kısmı mesane içerisinde kalır ama bunun mesanede ne kadar süre kaldığı net olarak bilinmemektedir. BCG basilleri mesanede olasılıkla fibronektinlere

bağlanarak kalmaktadır. İnsan fibronektinlerinin BCG basillerine de bağlanabildiği, in vitro olarak gösterilmiştir. İnsan mesanesindeki fibronektinler bazal membranda ve mukoza-altında mevcuttur ama epitel hücrelerinin apikal (üst) yüzeyinde bulunmazlar.

#### Dağılım:

BCG (Bacillus Calmette-Guérin); intakt bir mikobakteri olduğu için vücutta, diğer kimyasal veya biyolojik ajanlar gibi dağılmaz. Bu nedenden dolayı farmakokinetik ve biyolojik dağılımı değerlendirilemez.

#### Biyotransformasyon:

BCG basillerinin mesanede hangi mekanizmayla bir süre kaldığı, gerek in vitro, gerekse hayvan çalışmalarında in vivo incelenmiştir ve burada BCG basillerinin fibronektinlere bağlanması söz konusu olabilir.

#### Eliminasyon:

Tice BCG'nin mesane duvarında fibronektine özgün olarak bağlanabildiği bilinmektedir. Bununla birlikte verilen ONCO TICE ürününün çoğu, instilasyondan 2 saat sonra idrarla atılmaktadır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

BCG aşısının yıllardır gerçekleştirilen geniş çaplı klinik uygulaması sonucunda BCG riskleri insan deneklerde iyi karakterize edilmiştir. Köpeklere intra-vesikal uygulamaların güvenli olduğu ve anlamlı bir toksisite göstermediği bulunmuştur. BCG'nin aşı olarak kullanımı ile ilgili kapsamlı advers reaksiyon literatüründe insanlarda doğum kusurlarına, genetik hasara veya karsinojeniteye dair bir kanıt bulunmadığı yer almaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz (ineklerden elde edilir),  
Asparajin  
Sitrik asit (E330)  
Potasyum fosfat (dibazik)  
Magnezyum sülfat  
Demir amonyum sitrat  
Gliserin(E422)  
Amonyum hidroksit (E527)  
Çinko format

### **6.2. Geçimsizlikler**

ONCO TICE hipotonik ve hipertonic solüsyonlarla geçimli değildir. ONCO TICE yalnızca bölüm 6.6'da belirtildiği gibi fizyolojik salin ile karıştırılabilir. Başka geçimsizlik çalışması yapılmamıştır.



### 6.3. Raf ömrü

Ön görülen şartlarda saklanması koşuluyla ONCO TICE 12 aylık raf ömrüne sahiptir (bkz. Saklamaya yönelik özel tedbirler). Karton üzerine ve flakonun etiketi üzerine basılı olan tarih son kullanım tarihidir; Bu tarihe dek ONCO TICE kullanılabilir.

Koruyucu madde eklenmemiştir.

Yeniden oluşturulmuş (sıvılaştırılmış) ürünün kullanımı için dayanıklılığının, ışıktan korunarak 2-8°C’de 2 saat olduğu gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan ise, açma/sıvılaştırma/sevreltme yöntemine bağlı olarak bir mikrobiyolojik kontaminasyon riski olmadığı sürece, ürün anında kullanılmalıdır. Anında kullanılmaması halinde, kullanım için saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Dondurularak kurutulmuş ONCO TICE içeren flakonlar 2-8°C ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

ONCO TICE tip I cam flakonlar içinde paketlenmiştir.

ONCO TICE, 2-8 x 10<sup>8</sup> CFU Tice BCG içerikli 1 flakonluk ambalajlarda satılmaktadır.

### 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ONCO TICE canlı, zayıflatılmış mikobakteri içermektedir. Bulaşma potansiyeli riski nedeniyle, biyolojik tehlike arz eden maddeler olarak hazırlanmalı, işlem yapılmalı ve atılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Aşağıdaki işlemleri aseptik koşullarda gerçekleştiriniz:

ONCO TICE’ı primer ambalajından instilasyon ekipmanına aktarırken, kapalı sistem transfer cihazı ürünlerinin kullanılması düşünülebilir.

#### **Yeniden oluşturma (sıvılaştırma)**

1 ml steril fizyolojik salin solüsyonu steril bir şırınga ile 1 ONCO TICE flakonu içeriğine eklenir ve birkaç dakika beklenir.

İğnenin lastik tıpanın ortasından geçtiğinden emin olun.

Daha sonra flakon homojen bir solüsyon elde edilinceye dek yavaşça döndürülür. (Dikkat: kuvvetli çalkalamayınız).

#### **Solüsyonun instilasyon için hazırlanması**

Sıvılaştırılmış içerik flakondan 50 ml’lik bir kaba geri transfer edilir. Boş flakonu, kaptan 1 ml’yi tekrar flakona geri aktararak yıkayın, sonra tekrar kabın içine ekleyin. Eğer kapalı sistem transfer cihazı mevcut değilse, 1 ml rekonstitüye süspansiyon steril

fizyolojik salinde 49 ml hacme seyreltilir. Ardından boş flakon 1 ml steril fizyolojik salin ile yıkanır. Yıkanmış sıvı toplam hacim 50 ml'lik toplam hacim için rekonstitüye süspansiyona ilave edilir.

Süspansiyon dikkatlice çalkalanır.

50 ml toplam hacimli süspansiyon instilasyona hazır hale gelmiştir; toplam  $2-8 \times 10^8$  CFU BCG Tice içerir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.  
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.  
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13  
Levent 34394 İstanbul  
Tel: (0212) 336 10 00  
Fax: (0212) 355 02 02

## **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

110/62

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2001  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**