

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитета медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «03» ____11____ 2023 г.
№N068877

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

БЦЖ-медак, лиофилизат для приготовления суспензии для внутривезикулярного введения в комплекте с растворителем

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Бактерии БЦЖ (Бациллы Кальметта-Герена) (штамм RIVM, полученный от штамма 1173-P2)

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон препарата содержит

активное вещество: бактерии БЦЖ (бациллы Кальметта и Герена) (штамм RIVM, полученный от штамма 1173-P2), от 2×10^8 до 3×10^9 жизнеспособных единиц.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

Один контейнер с растворителем содержит 0.45 г хлорида натрия.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления суспензии для внутривезикулярного введения в комплекте с растворителем.

Белый лиофилизированный порошок.

Восстановленный в растворителе препарат представляет собой суспензию белого цвета.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость без запаха и видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря:

- лечение карциномы *in situ*
- профилактика рецидива неммышечно-инвазивного рака мочевого пузыря:
 - уротелиальная карцинома в пределах слизистой оболочки мочевого пузыря:
 - Та G1-G2 для мультифокальной и/или рецидивирующей опухоли
 - Та G3
 - уротелиальная карцинома в подслизистой оболочке, но не распространившаяся в мышечный слой (T1)

– карцинома *in situ* (CIS)

4.2. Режим дозирования и способ применения

БЦЖ-медак должен назначаться врачами, имеющими опыт проведения внутрипузырной терапии.

БЦЖ-медак предназначен для внутрипузырного применения после восстановления препарата в растворителе.

Режим дозирования

Взрослые и пожилые пациенты

Содержимое одного флакона, восстановленное в растворителе согласно инструкции по приготовлению суспензии, требуется для одного внутрипузырного введения.

Индукционная терапия

Внутрипузырную БЦЖ-терапию необходимо начинать через 2–3 недели после трансуретральной резекции (ТУР) или биопсии мочевого пузыря при условии отсутствия признаков травматической катетеризации, и проводить с недельным интервалом на протяжении 6 недель. При наличии опухолей с промежуточным и высоким риском рецидива БЦЖ-терапию необходимо продолжить в поддерживающем режиме. Схемы поддерживающей терапии приведены ниже.

Поддерживающая терапия

На основании результатов клинических исследований после проведения индукционной терапии настоятельно рекомендуется поддерживающая терапия. Рекомендуемая схема поддерживающей терапии состоит из 3-х еженедельных внутрипузырных введений, которые проводятся в течение, как минимум 1 года, и, максимум, до 3 лет на 3-й, 6-й, 12-й, 18-й, 24-й, 30-й и 36-й месяцы. Всего в общей сложности по данной схеме в течение трех лет проводится 27 внутрипузырных введений препарата.

Хотя поддерживающая терапия снижает частоту рецидивов и может уменьшить прогрессирование, нежелательные реакции и дискомфорт, связанные с лечением, могут перевесить пользу для некоторых пациентов. Поэтому до начала или продолжения поддерживающего лечения должна быть проведена оценка соотношения польза-риск, учтены предпочтения пациентов. Потребность в поддерживающей терапии каждые 6 месяцев после первого года лечения должна дополнительно оцениваться на основе классификации опухоли и клинического ответа на терапию.

Дети

Безопасность и эффективность внутрипузырной БЦЖ-терапии у детей не установлены.

Способ применения

Пациентам не следует пить в течение не менее чем 4 часов до и 2 часов после внутрипузырного введения БЦЖ-медак.

Уретральный катетер должен вводиться в мочевой пузырь в асептических условиях. Следует использовать достаточное количество лубриканта, чтобы минимизировать риск травмирования слизистой оболочки уретры и риск серьезных осложнений, а также

для уменьшения дискомфорта для пациента, связанного с процедурой. Следует опорожнить мочевой пузырь до проведения внутривезикулярного введения. Полное опорожнение мочевого пузыря после катетеризации уменьшает количество остаточного лубриканта, который мог попасть в мочевой пузырь до внутривезикулярного введения БЦЖ-медак.

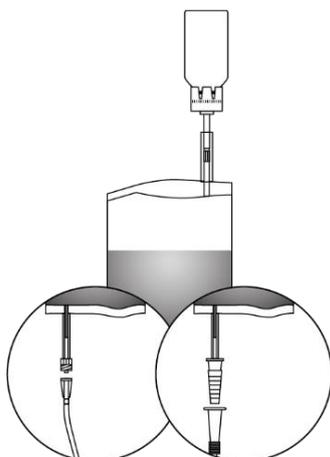
БЦЖ-медак вводится в мочевой пузырь при помощи катетера под низким давлением. По возможности суспензия БЦЖ-медак должна оставаться в мочевом пузыре в течение 2 часов. В течение этого времени суспензия БЦЖ-медак должна распределиться по всей поверхности слизистой мочевого пузыря. Для этого пациентам по возможности рекомендуется частая перемена положения тела. Лежащих пациентов необходимо переворачивать со спины на живот и наоборот каждые 15 минут. Через 2 часа пациентам необходимо опорожнить мочевой пузырь от введенной суспензии БЦЖ-медак в положении сидя. После каждого введения суспензии БЦЖ-медак при отсутствии противопоказаний рекомендуется гипергидратация в течение последующих 48 часов. Пациентам, получающим лечение БЦЖ-медак, необходимо передать для ознакомления листок-вкладыш.

Инструкция по приготовлению суспензии и подготовки препарата для внутривезикулярного введения

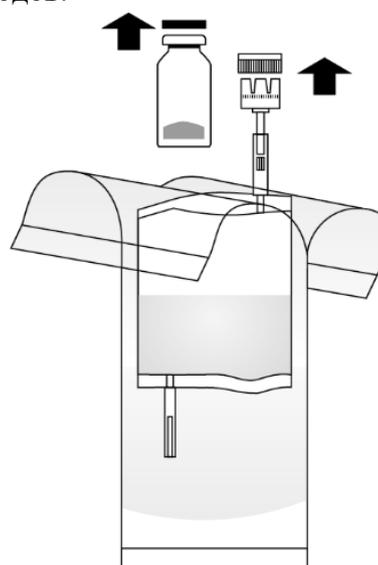
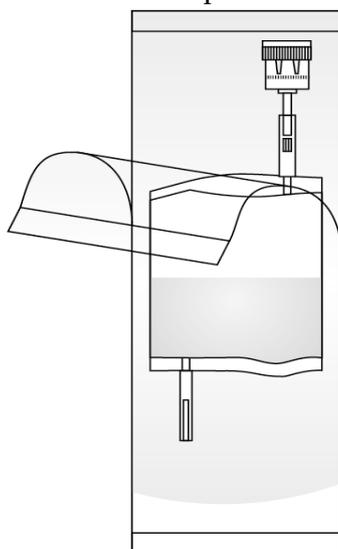
Вводить катетер следует осторожно во избежание травмирования эпителия, которое может привести к развитию системной БЦЖ-инфекции. Для минимизирования риска травмирования следует рассмотреть возможность использования лубриканта. Для женщин может потребоваться меньшее количество лубриканта, чем для мужчин. Опорожнение мочевого пузыря после катетеризации уменьшает количество оставшегося лубриканта перед введением БЦЖ-медак.

Перед введением в асептических условиях препарат необходимо восстановить в растворителе, представляющем стерильный раствор натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%), (как показано на рисунках, приведенных ниже). Хорошо перемешать приготовленную суспензию осторожными вращающими движениями. Следует избегать контакта БЦЖ-медак с кожными покровами. При обращении с препаратом рекомендуется пользоваться перчатками. Видимые макроскопические частицы не влияют на эффективность и безопасность препарата.

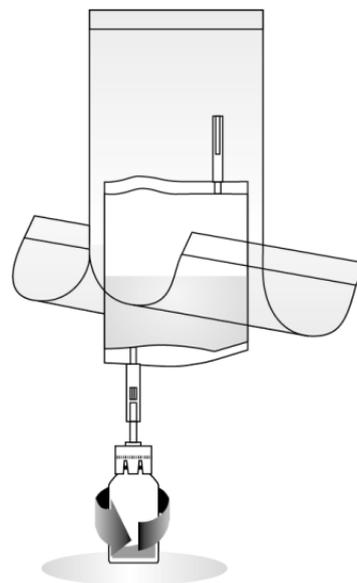
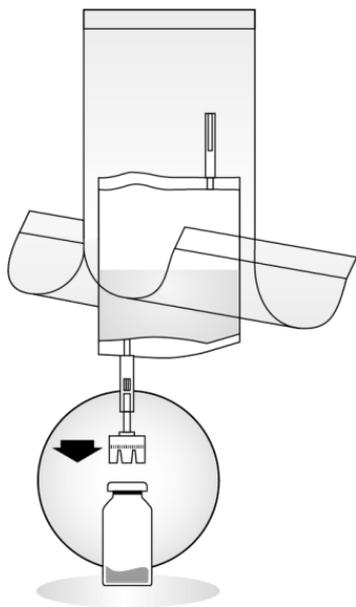
Следующие инструкции по обращению относятся к системе с коническим адаптером или адаптером Luer-Lock.



1. Откройте защитный пакет, в который упакован контейнер с растворителем, но не извлекайте контейнер из пакета полностью! Таким образом адаптер инсталляционной системы будет защищен от загрязнения до соединения с катетером.
2. Снимите колпачки с флакона и адаптера контейнера с растворителем. Поместите их в пакет для утилизации отходов.

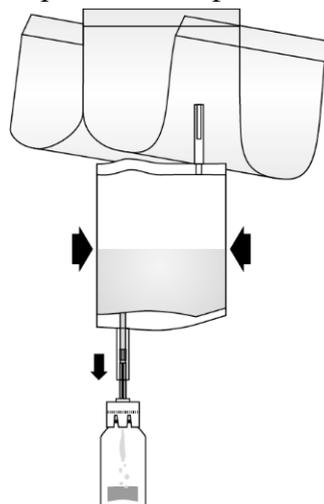
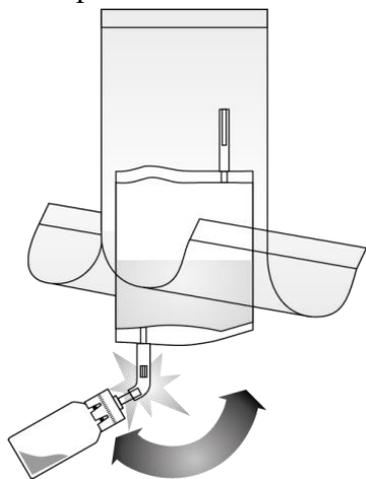


3. Поместите флакон БЦЖ-медак на твердую поверхность (например, на стол) и плотно прижмите адаптер контейнера с растворителем вертикально к флакону с БЦЖ-медак. Полностью поверните флакон 2 раза в одном и том же направлении.



4. Разломите запирающий механизм в коннекторе путем повторяющихся сгибаний вперед и назад, чтобы установить соединение. Во время разлома запирающего механизма необходимо держать в руках адаптер, а не флакон!

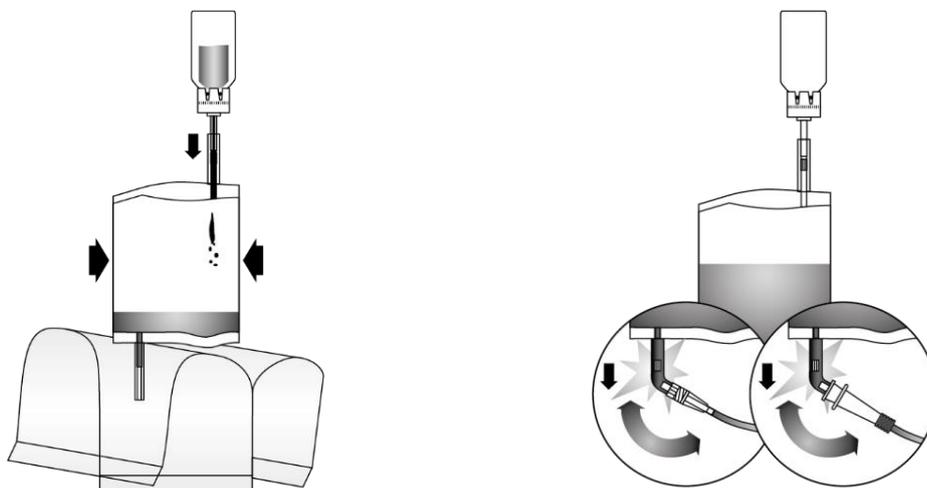
5. Перелейте растворитель во флакон, но не заполняйте его полностью! Если жидкость не перетекает, снова полностью поверните флакон 2 раза в том же направлении, чтобы убедиться, что перегородка флакона полностью перфорирована. Повторите этот шаг до тех пор, пока жидкость не начнет перетекать во флакон.



6. Поверните систему из контейнера и флакона так, чтобы флакон находился сверху, прилагая легкое сдавливающее усилие к контейнеру, чтобы помочь воздуху заполнить внутреннее пространство флакона. Убедитесь, что

7. Держите инстилляционную систему в вертикальном положении. Теперь полностью удалите защитный пакет. Присоедините катетер к инстилляционной системе. Надломите закрывающий механизм в трубке,

восстановленная суспензия БЦЖ-медак полностью перетекла в контейнер от растворителя. Флакон не удаляйте. прикладывая изгибающее усилие попеременно в противоположных направлениях, обеспечив проходимость установленного соединения с катетером, и введите суспензию БЦЖ-медак в мочевой пузырь пациента.



8. После окончания введения суспензии освободите катетер от остатков препарата, выдавливая через него воздух из инстилляционной системы. Держите инстилляционную систему в сжатом состоянии и поместите ее вместе с катетером в пакет для утилизации.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- пациенты с ослабленным иммунитетом или пациенты с врожденным или приобретенным иммунодефицитом по причине сопутствующих заболеваний (например, вирус иммунодефицита человека, лейкоз, лимфома), терапии онкологических заболеваний (цитостатические средства, лучевая терапия) или иммуносупрессивной терапии (кортикостероиды).
- активный туберкулез. Риск активного туберкулеза должен быть исключен на основании соответствующего анамнеза и, если это необходимо, посредством диагностического тестирования в соответствии с местными руководящими принципами.
- лучевая терапия мочевого пузыря в анамнезе
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет
- период в течение 2–3 недель после трансуретральной резекции (ТУР) или биопсии мочевого пузыря или травматической катетеризации
- острые инфекции мочевыводящих путей (см. раздел 4.4). Бессимптомная изолированная лейкоцитурия и бессимптомная бактериурия не являются противопоказаниями для внутрипузырной терапии препаратом БЦЖ-медак, и нет необходимости проведения антибиотикопрофилактики.

– перфорация мочевого пузыря, которая может привести к повышенному риску тяжелых системных инфекций (см. раздел 4.4)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

БЦЖ-медак не должен применяться для подкожного, внутрикожного, внутримышечного или внутривенного введения или для вакцинации!

Лечение симптомов, признаков или синдрома

Смотреть раздел 4.8.

Меры предосторожности при применении

Приготовление суспензии БЦЖ-медак не должно проводиться в той же комнате или тем же персоналом, который готовит цитотоксические препараты для внутривенного введения. Подготовка суспензии БЦЖ-медак и ее введение не должны проводиться персоналом, страдающим иммунодефицитом. Необходимо избегать контакта препарата с кожными покровами и слизистыми оболочками. Контакт с препаратом может приводить к развитию реакций гиперчувствительности или инфицированию контактных поверхностей.

Разлив БЦЖ-медак

Разлившийся раствор БЦЖ-медак должен быть обработан дезинфицирующим средством с доказанной эффективностью в отношении микобактерий. Кожа в местах попадания лекарственного средства должна быть также обработана соответствующим дезинфицирующим средством.

Общие гигиенические требования для пациентов

Рекомендуется мыть руки и область гениталий после каждого мочеиспускания. Это особенно важно при первом мочеиспускании после введения БЦЖ-медак. При попадании препарата на кожу, загрязненный участок необходимо обработать с применением подходящего дезинфицирующего средства.

Туберкулиновые кожные пробы

Внутрипузырное введение БЦЖ-медак может приводить к возникновению чувствительности к туберкулину и осложнять последующую интерпретацию кожных туберкулиновых проб, проводимых для диагностики микобактериальной инфекции. В этой связи проверка реактивности на туберкулин должна проводиться до начала лечения БЦЖ-медак.

Обнаружение бактерий Кальметта-Герена

Врачи должны быть осведомлены, что отрицательный результат бактериальной пробы и отрицательные результаты анализов не исключают системную БЦЖ-инфекцию. В нескольких случаях обнаружение бактерий было безуспешным, даже несмотря на то, что у пациента была системная БЦЖ-инфекция. Доступные методы (микроскопия, ПЦР и/или посев и/или гистология тканей, ассоциированных с туберкулезом) являются ненадежными.

Тяжелое системное БЦЖ-инфицирование/реакция

Травматическая инстиляция может способствовать развитию БЦЖ-сепсиса с возможным септическим шоком, представляющим угрозу жизни пациентов. Варианты лечения представлены в разделе 4.8.

Инфекции мочевыводящих путей должны быть исключены до начала каждого последующего внутрипузырного введения БЦЖ-медак (воспаление слизистой оболочки

мочевого пузыря может повышать риск распространения БЦЖ-инфекции через кровеносные сосуды). Если инфекции мочевыводящих путей были диагностированы во время БЦЖ-иммунотерапии, лечение должно быть прервано до нормализации анализов мочи и завершения антибиотикотерапии.

Вероятность тяжелых системных БЦЖ-инфекций с необходимостью противотуберкулезной терапии должна быть рассмотрена до начала БЦЖ-терапии, особенно у пациентов пожилого возраста (см. раздел «Пациенты пожилого возраста») и пациентов с печеночной недостаточностью.

Менее чем в 5% случаев сообщалось о тяжелых системных инфекциях/реакциях, вызванных БЦЖ. Информации о признаках и симптомах представлена в разделе 4.8.

В случае подозрения на системную инфекцию следует проконсультироваться с врачом-инфекционистом. БЦЖ-инфекция может быть потенциально смертельной. Дополнительная информация представлена в разделе 4.8.

В отличие от системных инфекций, синдром Рейтера представляет собой преимущественно иммуноопосредованную реакцию, которая не обязательно вызвана диссеминированной БЦЖ-инфекцией, но также может быть вызвана бактериями БЦЖ, локализованными только в мочевыводящих путях.

Лихорадка или макрогематурия

Лечение должно быть отложено до прекращения сопутствующей лихорадки или гематурии.

Уменьшение вместимости мочевого пузыря

Риск контрактуры мочевого пузыря может повышаться у пациентов с низкой вместимостью мочевого пузыря.

HLA-B27

У пациентов с положительным HLA-B27 может отмечаться увеличение случаев реактивного артрита или синдрома Рейтера.

Обострение латентной БЦЖ-инфекции (включая несвоевременную диагностику)

Известны единичные случаи, когда бактерии БЦЖ сохранялись в организме в течение нескольких лет. Эти латентные БЦЖ-инфекции могут обостряться спустя годы после первоначальной инфекции, особенно в результате развития гранулематозного пневмонита, абсцессов, инфицированных аневризм, инфицирования имплантата, трансплантата или окружающих тканей.

Пациенты должны быть осведомлены о возможности позднего обострения латентной БЦЖ-инфекции и информированы о действиях в случае появления таких симптомов, как лихорадка и потеря веса неизвестного происхождения.

При подозрении на обострение латентной БЦЖ-инфекции следует обратиться к врачу – инфекционисту.

Пациенты пожилого возраста

Применение БЦЖ-медак у пациентов пожилого возраста не противопоказано. Однако перед первым введением следует рассмотреть риск системной инфекции/реакции на БЦЖ. Пациенты пожилого возраста могут страдать почечной или печеночной недостаточностью, что может повлиять на лечение противотуберкулезными препаратами в случае тяжелой системной БЦЖ-инфекции/реакции. Особую осторожность следует также соблюдать у пациентов пожилого возраста с ослабленным общим состоянием.

Беременность

Применение БЦЖ-медак противопоказано во время беременности (см. раздел 4.6).

Пациенты, контактировавшие с лицами с ослабленным иммунитетом

Пациенты, получающие лечение препаратом БЦЖ-медак, должны соблюдать адекватные гигиенические меры при контакте с пациентами с ослабленным иммунитетом. *M. bovis* является менее патогенной, чем *M. tuberculosis*. Несмотря на отсутствие случаев передачи БЦЖ от одного человека к другому человеку, ее нельзя исключать, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом.

Передача половым путем

Случаи передачи БЦЖ-инфекции половым путем отсутствуют, тем не менее, следует использовать контрацептивы во время полового акта и в течение недели после внутрипузырного введения БЦЖ-медак.

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует правильно записывать наименование и номер серии вводимого лекарственного препарата.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Бактерии БЦЖ чувствительны к противотуберкулезным препаратам (например, этамбутолу, стрептомицину, п-аминосалициловой кислоте (ПАСК), изониазиду и рифампицину), антибиотикам и антисептикам. Имеются сообщения о резистентности к пиразинамиду и циклосерину.

Во время внутрипузырной терапии БЦЖ-медак не следует одновременно проводить лечение противотуберкулезными препаратами и антибиотиками, такими как фторхинолоны, доксициклин или гентамицин, вследствие чувствительности БЦЖ-медак к данным лекарственным средствам.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность или кормление грудью

Данные о применении БЦЖ у беременных женщин отсутствуют или имеются ограниченные данные. Репродуктивные исследования на животных не проводились. Применение БЦЖ-медак противопоказано во время беременности.

Кормление грудью

Имеется недостаточно информации о выделении БЦЖ/метаболитов с грудным молоком. БЦЖ-медак противопоказан во время кормления грудью (см. раздел 4.3).

Фертильность

Внутрипузырная БЦЖ-терапия может оказывать неблагоприятное воздействие на сперматогенез и приводить к олигоспермии или азооспермии. Исследования на животных показали, что эффекты могут быть кратковременными и обратимыми. До начала лечения БЦЖ-медак мужчинам необходимо проконсультироваться с врачом относительно возможности консервации спермы.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Местные или системные проявления во время проведения терапии препаратом БЦЖ-медак могут оказать влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Определение частоты нежелательных реакций проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции сгруппированы по частоте встречаемости и приведены в порядке убывания степени тяжести.

Системно-органный классификация	Частота и нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<p><i>Очень часто</i> Цистит и воспалительные реакции (гранулемы) мочевого пузыря, бессимптомный гранулематозный простатит</p> <p><i>Нечасто</i> Инфекции мочевыводящих путей, орхит, эпидидимит, симптоматический гранулематозный простатит, тяжелая системная БЦЖ-реакция/инфекция, БЦЖ-сепсис, милиарный пневмонит, абсцесс кожи, синдром Рейтера (конъюнктивит, асимметричный олигоартрит и цистит).</p> <p><i>Редко</i> Сосудистые инфекции (например, инфицированная аневризма), почечный абсцесс.</p> <p><i>Очень редко</i> БЦЖ-инфекция имплантатов и окружающих тканей (например, инфекция аортального трансплантата, сердечного дефибриллятора, эндопротезов бедра или колена), цервикальный лимфаденит, регионарная инфекция лимфатических узлов, остеомиелит, инфекция костного мозга, перитонит, поясничный абсцесс, инфекция головки полового члена, орхит или эпидидимит, устойчивый к противотуберкулезной терапии.</p>
Нарушения со стороны кровеносной и лимфатической систем	<p><i>Нечасто</i> Цитопения, анемия</p> <p><i>Очень редко</i> Шейный лимфаденит</p> <p><i>Неизвестно</i> Гемофагоцитарный синдром</p>
Нарушения со стороны	<i>Очень часто</i>

иммунной системы	Транзиторная системная БЦЖ-реакция (лихорадка <38.5°C, гриппоподобные симптомы, в том числе недомогание, лихорадка, озноб, общий дискомфорт, миалгия). <i>Очень редко</i> Реакция повышенной чувствительности (например, отек век, кашель)
Расстройство зрения	<i>Очень редко</i> Хориоретинит, конъюнктивит, увеит.
Нарушения со стороны сосудов	<i>Очень редко</i> Сосудистый свищ
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Нечасто</i> Легочная гранулема
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<i>Очень часто</i> Тошнота <i>Часто</i> Диарея <i>Очень редко</i> Рвота, кишечный свищ, перитонит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто</i> Гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Нечасто</i> Кожная сыпь
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	<i>Часто</i> Миалгия <i>Нечасто</i> Артрит, боль в суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>Очень часто</i> Частое мочеиспускание с дискомфортом и болью <i>Часто</i> Непроизвольное мочеиспускание <i>Нечасто</i> Макроскопическая гематурия, ретракция мочевого пузыря, обструкция мочевых путей, контрактура мочевого пузыря <i>Неизвестно</i> Почечная недостаточность, пиелонефрит, нефриты (включая тубулоинтерстициальный нефрит, интерстициальный нефрит и гломерулонефрит)
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	<i>Неизвестно</i> Генитальные расстройства (например, вагинальная боль, диспареуния), олигоспермия, азооспермия

Общие расстройства и нарушения в месте введения	<p><i>Часто</i> Лихорадка >38.5°C</p> <p><i>Нечасто</i> Гипотония</p> <p><i>Очень редко</i> Периферический отёк</p>
---	--

Нежелательные реакции при лечении БЦЖ-медак встречаются часто, но в целом не носят тяжелый характер. Частота нежелательных реакций, как правило, возрастает по мере увеличения количества внутривезикулярных введений БЦЖ-медак.

В обычных случаях может возникнуть миалгия, и нечасто могут развиваться артриты, артралгии и кожные высыпания. В большинстве случаев артриты, артралгии и кожные высыпания следует относить к реакциям гиперчувствительности к БЦЖ. В некоторых случаях требуется прерывание введения БЦЖ-медак.

Местные нежелательные реакции

Дискомфорт и боль при мочеиспускании и учащенное мочеиспускание возникают примерно у 90% пациентов. Цистит и воспалительная реакция (гранулемы) могут быть важной частью противоопухолевой активности БЦЖ-иммунотерапии.

Другие местные реакции, наблюдаются значительно реже: макроскопическая гематурия, инфекции мочевыводящего тракта, ретракция мочевого пузыря, обструкция мочевыводящих путей, контрактура мочевого пузыря, симптоматический гранулематозный простатит, орхит и эпидидимит. Абсцесс почки отмечается редко. Частота генитальных расстройств (например, боль во влагалище, диспареуния) неизвестна.

Транзиторные системные БЦЖ-реакции

Могут отмечаться субфебрильная температура, гриппоподобные симптомы и общий дискомфорт. Данная симптоматика обычно уменьшается в течение 24-48 часов и может купироваться обычным симптоматическим лечением. Эти реакции являются признаком начинающейся иммунной реакции. Все пациенты, получающие лечение препаратом БЦЖ-медак, должны тщательно наблюдаться, им рекомендуется сообщать обо всех случаях повышения температуры и других симптомах вне мочевыводящего тракта.

Тяжелые системные нежелательные реакции/инфекции

Отличить БЦЖ-инфекцию от БЦЖ-иммунной реакции сложно, так как в начале симптомы очень схожи. В отличие от этого, транзиторная системная реакция на БЦЖ является очень распространенной нежелательной реакцией, которую необходимо дифференцировать.

Клиническими признаками и симптомами БЦЖ инфекции/реакции в начале являются: лихорадка >39.5°C по меньшей мере в течение 12 часов, лихорадка > 38.5°C в течение 48 часов и ухудшение общего состояния.

Типичными признаками инфекции являются развитие милиарной пневмонии, гранулематозного гепатита, нарушения функциональных тестов печени (особенно повышение уровня щелочной фосфатазы), с течением времени органные дисфункции (вне урогенитального тракта) с гранулематозным воспалением при биопсии.

В случае подозрения на системную инфекцию следует проконсультироваться с врачом-инфекционистом. БЦЖ-инфекция может быть потенциально смертельной.

Хотя симптомы системной БЦЖ-инфекции не отличаются от туберкулеза, не нужно изолировать пациентов, поскольку *M. bovis* является менее патогенной для человека, чем *M. tuberculosis*.

В случаях обострения латентной инфекции у пациентов обычно появляются симптомы лихорадки и потеря веса неизвестного происхождения. Несколько отчетов о клинических случаях показывают, что диагностика является сложной, поскольку симптомы различаются, а врачи не подозревают о причинно-следственной связи с БЦЖ-инфекцией.

Правильная и ранняя диагностика и, как следствие, соответствующее лечение имеют большое значение для исхода заболевания, особенно у пациентов пожилого возраста или ослабленных пациентов во избежание летальных последствий.

В случае подозрения на обострение латентной БЦЖ-инфекции необходимо проконсультироваться с врачом-инфекционистом.

В случаях сепсиса, гранулематозных реакций (легких или печени) и других иммуноопосредованных реакций, таких как конъюнктивит, артрит или синдром Рейтера может быть рекомендовано дополнительное назначение кортикостероидов. Рекомендации по лечению смотреть в таблице ниже.

Лечение симптомов, признаков и синдромов

Симптомы, признаки или синдромы	Лечение
1) Симптомы раздражения мочевого пузыря, продолжающиеся менее 48 часов.	Симптоматическое лечение.
2) Симптомы раздражения мочевого пузыря, продолжающиеся 48 часов и более.	Прекратить введение БЦЖ-медак и начать лечение хинолонами. Если после 10 дней лечения не наблюдается полного исчезновения симптомов, следует назначить изониазид* в течение 3 месяцев. В случае проведения противотуберкулезной терапии лечение БЦЖ-медак должно быть обязательно прекращено.
3) Сопутствующая бактериальная инфекция мочевыводящего тракта.	Отложить введения БЦЖ-медак до нормализации анализов мочи и завершения антибиотикотерапии.
4) Другие нежелательные реакции со стороны мочеполовой системы: гранулематозный простатит с симптоматикой, эпидидимит и орхит, уретральная обструкция и абсцесс почки.	Прервать лечение БЦЖ-медак. Назначить изониазид* и рифампицин на период от 3 до 6 месяцев в зависимости от тяжести. В случае проведения противотуберкулезной терапии введение БЦЖ-медак обязательно должно быть прекращено.
5) Лихорадка ниже 38.5 °С, продолжающаяся менее 48 часов.	Симптоматическое лечение парацетамолом.

<p>6) Кожные высыпания, артралгии или артриты, синдром Рейтера.</p>	<p>Прервать лечение БЦЖ-медак. Необходимо проконсультироваться с врачом-инфекционистом. Назначить антигистаминные или нестероидные противовоспалительные препараты. В случае иммуноопосредованной реакции следует рассмотреть возможность терапии глюкокортикоидами. При отсутствии эффекта, назначить изониазид* на 3 месяца. В случае проведения противотуберкулезной терапии лечение БЦЖ-медак обязательно должно быть прекращено.</p>
<p>7) Системная реакция / инфекции на БЦЖ** без признаков септического шока.</p>	<p>Обязательно прервать лечение БЦЖ-медак. Рассмотреть вопрос о целесообразности консультации врача-инфекциониста. Назначить комбинацию из трех противотуберкулезных препаратов* на 6 месяцев и низкодозную терапию кортикостероидами.</p>
<p>8) Системная БЦЖ-реакция /инфекции с признаками септического шока.</p>	<p>Обязательно прервать введение БЦЖ-медак. Назначить комбинацию из трех противотуберкулезных препаратов* в сочетании с высокими дозами кортикостероидов быстрого действия. Консультация врача-инфекциониста.</p>

* *Внимание: бактерии БЦЖ чувствительны ко всем противотуберкулезным препаратам, которые используются в настоящее время, за исключением пиразинамида. Если необходима комбинация трех противотуберкулезных препаратов, рекомендовано использовать изониазид, рифампицин и этамбутол.*

** *определение см. выше*

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственных препаратов с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственных препаратов через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Республики Казахстан.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>.

4.9. Передозировка

Передозировка маловероятна, так как один флакон БЦЖ-медак соответствует однократной дозе препарата. Нет данных, указывающих на то, что передозировка может привести к любым другим симптомам, кроме описанных нежелательных реакций.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Иммуностимуляторы. Иммуностимуляторы. Иммуностимуляторы другие. Вакцина БЦЖ.

Код АТХ L03AX03

БЦЖ-медак является лиофилизатом для приготовления суспензии, который состоит из бацилл Кальметта-Герена с низким инфекционным потенциалом, получаемых из *Mycobacterium bovis*, штамм RIVM.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

БЦЖ стимулирует иммунную систему и обладает противоопухолевой активностью. Данные исследований свидетельствуют о том, что БЦЖ действует в качестве неспецифического иммуностимулятора с несколькими механизмами действия, вовлекающими клетки иммунной системы. БЦЖ оказывает стимулирующее действие на селезенку, усиливая активность макрофагов селезенки и активируя натуральные клетки киллеры. Внутрипузырное введение БЦЖ способствует повышению количества гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, что является индикатором местной активации иммунной системы. Также повышается количество цитокинов ИЛ1 (интерлейкин 1), ИЛ2, ИЛ6 и ФНО α (фактор некроза опухоли альфа).

5.2. Фармакокинетические свойства

Большинство бактерий выводится с мочой в течение первых часов после внутрипузырного введения. Неизвестно, могут ли микобактерии проникать через неповрежденную уротелиальную стенку. Имеются только единичные сообщения о персистенции БЦЖ-бактерий в течение более чем 16 месяцев (см. раздел 4.4).

5.3. Данные доклинической безопасности

Штамм RIVM БЦЖ был протестирован на токсические, иммуностимулирующие свойства, а также на противоопухолевую активность на различных видах животных.

Высокие дозы БЦЖ вызывали замедление прибавки массы тела у мышей, а также нарушения со стороны печени. При внутривенном введении у кроликов наблюдалось пирогенное действие. При повторных инстилляциях морским свинкам развивались воспалительные реакции в стенке мочевого пузыря. После введения высоких доз в качестве нежелательных побочных эффектов наблюдались гранулематозные повреждения в печени и легких. При внутрипузырном введении собакам наблюдались незначительные механические повреждения уротелия, но признаки активного воспаления в субуротелиальной строме отсутствовали.

Исследования мутагенности, канцерогенности и токсического влияния на репродуктивную функцию не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат: полигелин, глюкоза безводная, полисорбат 80

Растворитель: натрия хлорид, вода для инъекций

6.2. Несовместимость

БЦЖ-медак несовместим с гипотоническими и гипертоническими растворами.

6.3. Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности.

После разведения использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре 2°C – 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5. Форма выпуска и упаковка

Упаковка препарата

Препарат помещают в бесцветный стеклянный флакон типа I вместимостью 25 мл, укуренный силиконизированной (покрытой высоковязким силиконовым маслом) бутиловой пробкой диаметром 20 мм и закатанный алюминиевой пробкой диаметром 20 мм с контролем первого вскрытия «flip-off». Флакон помещают в индивидуальную картонную пачку. Картонную пачку помещают в картонную коробку вместе с растворителем, катетером и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках.

Упаковка растворителя

По 50 мл растворителя помещают в полиэтиленовый контейнер для приготовления суспензии для внутривузырного введения. С одной стороны контейнера – поливинилхлоридное устройство для соединения с флаконом, с другой - поливинилхлоридное приспособление (коннектор) для присоединения катетера конической формы. По 1 контейнеру помещают в полиэтиленовую вакуумную упаковку.

По 1 полиэтиленовому катетеру с резиновым наконечником помещают в стерильную полиэтилен/бумажную упаковку.

По одному контейнеру с растворителем вместе с препаратом, катетером и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную коробку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Любой неиспользуемый лекарственный препарат или расходные материалы необходимо утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

медак ГмбХ, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

Тел.: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

e-mail: contact@medac.de

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «медак фарма», Республика Казахстан, г. Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон, факс: +7 727 3912706, e-mail: info_kaz@medac.de

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-БП-5№015766

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 15.10.2004

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 23.04.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>