

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.08.2013 р. № 747
Реєстраційне посвідчення
№ UA/13035/01/01 від 21.08.2013 р.

ІНСТРУКЦІЯ
про застосування
медичного імунобіологічного препарату
УРО-БЦЖ

Загальна характеристика.

міжнародна непатентована назва: Bacillus Calmette-Guerin

основні властивості лікарської форми: препарат являє собою ліофілізовану суспензію живих бактерій Кальмета-Герена (*Bacillus Calmette-Guerin*), які були отримані з *Mycobacterium bovis*, штам RIVM.

основні властивості лікарської форми: нерозведений препарат - білий ліофілізований порошок; розчинник - прозорий, безбарвний розчин.

Якісний та кількісний склад.

1 флакон містить бактерії Кальмета-Герена (штам RIVM, що походить зі штаму 1173-P2) від 2×10^8 до 3×10^9 КУО;

Допоміжні речовини: полігелін, глюкоза безводна, полісорбат 80;

Розчинник: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Форма випуску.

Порошок для суспензії для інтравезикального застосування у флаконі №1 з розчинником (50 мл) у мішку №1.

Код анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації (АТС).

Імуностимулюючі засоби. Код АТС L03A X03.

Імунологічні і біологічні властивості.

Препарат УРО-БЦЖ – ліофілізована суспензія живої бактерії Кальмета-Герена (*Bacillus Calmette-Guerin*), яка була отримана з *Mycobacterium bovis*, штам RIVM. Препарат УРО-БЦЖ стимулює імунну систему та виявляє протипухлинну активність. Дані досліджень свідчать про те, що УРО-БЦЖ діє як неспецифічний імуностимулятор, при чому механізм цієї дії не зводиться до одного фактора, а включає декілька, що впливають на клітини імунної системи. УРО-БЦЖ виявляє стимулюючий вплив на селезінку, підвищує макрофагоцитну функцію селезінки та активізує природні «клітинивбивці». Інстиляція УРО-БЦЖ стимулює збільшення кількості гранулоцитів, моноцитів/макрофагів і Т-лімфоцитів, що вказує на місцеву активацію імунної системи. Також підвищується концентрація цитокінів IL1, IL2, IL6 та TNF α .

Більша частина бактерій виводиться із сечею у перші години після інстиляції. Досі невідомо, чи може мікобактерія проходити через неушкоджену уротеліальну стінку. Повідомлялось про поодинокі випадки, коли бактерії БЦЖ персистували у сечовивідних шляхах більше ніж 16 місяців.

Показання до застосування.

Препарат показаний для лікування:

Неінвазивної уротеліальної карциноми сечового міхура:

- лікування карциноми *in situ*;
- профілактичного лікування рецидивів: уротеліальної карциноми, що вразила лише слизову оболонку; та G1-G2, якщо пухлина мультифокальна та/або рецидивуюча; та G3; уротеліальної

карциноми in lamina propria, коли не вражені м'язові тканини сечового міхура (T1); карциноми in situ.

Спосіб застосування і дози.

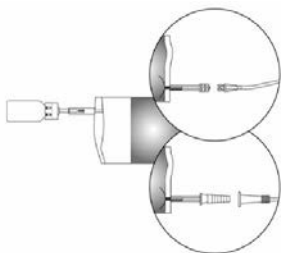
Дозування.

Вмісту 1 флакона достатньо дорослому для однієї інстиляції у сечовий міхур.

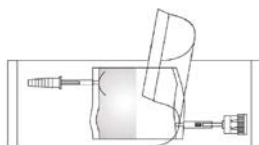
Вказівки щодо приготування розчину.

Перед застосуванням препарату необхідно в асептичних умовах приготувати суспензію за допомогою стерильного 0,9 % розчину натрію хлориду. Обережно повертаючи, перемішайте суспензію перед застосуванням. Уникати контакту зі шкірою. Під час приготування препарату слід користуватися рукавичками. Видимі макроскопічні часточки не знижують ефективності та безпеки препарату.

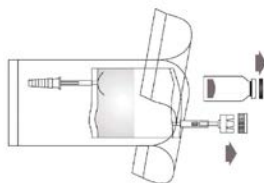
Наступна інструкція для використання призначена для системи з конічним або Луер-Лок адаптером.



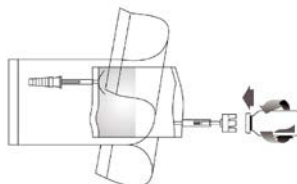
1. Розірвіть і розкрийте захисний мішок, але не знімайте його повністю! Він захищатиме кінчик інстиляційної системи від забруднень до останньої хвилини.



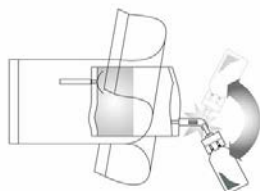
2. Зніміть захисні кришечки з флакона та інстиляційної системи. Приготуйте мішок для сміття.



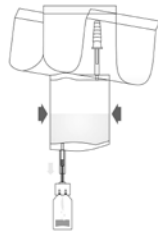
3. Натисніть і вертикально та міцно вставте флакон з препаратом в адаптер інстиляційної системи. Поверніть флакон 3-4 рази в обох напрямках.



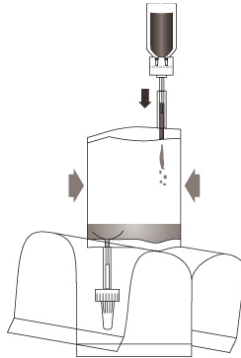
4. Переламавши трубку адаптера повторним вигином у двох напрямках, відкрийте механізм - таким чином посудини з'єднаються. Будь ласка, тримайте інсталяційну систему, а не сам флакон протягом процесу!



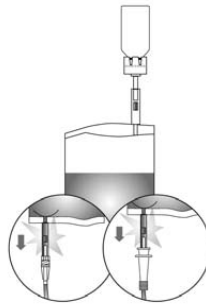
5. Натисніть і введіть рідину у флакон. Потрібно впевнитись, що флакон не повністю заповнений!



6. Переверніть систему, натисніть і введіть повітря у флакон, що знаходиться вгорі. Введіть готову суспензію в інстиляційну систему. Не видаляйте флакон.



7. Тримайте інстиляційну систему у вертикальному положенні. Тепер зніміть захисний мішок повністю. З'єднайте адаптер катетера і катетер. Потім переламайте трубку, відкриваючи замикаючий механізм вигином у двох напрямках, та інстилюйте препарат. Після закінчення інстиляції звільніть катетер, прокачавши повітря. Залиште мішечок для розчинника у стисненому положенні та помістіть її разом з катетером у мішок для сміття.



Тривалість.

За стандартною схемою лікування УРО-БЦЖ інстилюють 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів поспіль як індукційна терапія. Лікування препаратом УРО-БЦЖ не слід починати раніше ніж через 2-3 тижні після проведення трансуретральної резекції (ТУР). Після 4-тижневої перерви у лікуванні введення препарату у міхур слід продовжувати одночасно з підтримуючою терапією протягом щонайменше одного року. Схеми лікування описані нижче.

Індукційна терапія (профілактика рецидивів).

Лікування препаратом УРО-БЦЖ слід починати приблизно через 2-3 тижні після проведення ТУР або біопсії сечового міхура, без застосування травматичної катетеризації, та слід повторювати щотижня, протягом 6 тижнів. У випадках пухлин з середнім та високим ризиком після цього курсу слід призначити підтримуючу терапію.

Підтримуюча терапія.

Одна схема включає лікування протягом 12 місяців, з місячними перервами між окремими інстиляціями. Інша схема підтримуючої терапії полягає у проведенні 3 інстиляцій щотижня у 3, 6, 12, 18, 24, 30 та 36-му місяці. За цією схемою повний курс у 27 інстиляцій триває 3 роки.

Різні схеми лікування за допомогою різних штамів БЦЖ пройшли випробування під час клінічних досліджень, що проводилися за участю великої кількості пацієнтів. На сьогодні неможливо з впевненістю стверджувати, що будь-яка з цих схем краща за інші.

Спосіб застосування.

Препарат УРО-БЦЖ слід вводити, дотримуючись правил проведення інтравезикулярної ендоскопії. Пацієнт не повинен пити протягом 4 годин до та 2 годин після інстиляції. Необхідно випорожнити сечовий міхур перед інстиляцією УРО-БЦЖ. Препарат вводиться у сечовий міхур за допомогою катетера під низьким тиском. Введена суспензія УРО-БЦЖ повинна залишатися у сечовому міхурі протягом 2 годин, якщо це можливо. Протягом цього часу суспензія повинна достатньою мірою контактувати з усією поверхнею слизової оболонки сечового міхура. Тому пацієнт повинен якнайбільше рухатись. Через 2 години пацієнт повинен випорожнити інстильовану суспензію, найкраще сидячи. Якщо немає медичних протипоказань, протягом 48 годин після кожної інстиляції пацієнту рекомендується гіпергідратація. Щодо лікування людей літнього віку немає ніяких особливих вказівок.

Побічна дія.

Частота: дуже часто (> 1/10):

шлунково-кишкові розлади: нудота;

розлади сечовидільної системи: цистит і запальні реакції (гранульома) сечового міхура, часте сечовипускання, що супроводжується відчуттям дискомфорту та болем;

розлади репродуктивної системи: безсимптомний гранулематозний простатит;

розлади імунної системи: тимчасова системна реакція на УРО-БЦЖ, гарячка (температура тіла < 38,5°C), грипоподібні симптоми нездужання, озноб, загальне відчуття дискомфорту.

Частота: часто (> 1/100, < 1/10):

загальні розлади: гарячка (температура тіла > 38,5 °C).

Частота: нечасто (> 1/1,000, < 1/100):

інфекції: важкі системні БЦЖ реакції/інфекції, БЦЖ-сепсис;

зміна складу крові: цитопенія, анемія;

розлади імунної системи: синдром Рейтера (кон'юнктивіт, асиметричний олігоартрит, цистит);

розлади органів дихання: міліарна пневмонія, легенева гранульома;

порушення роботи печінки та жовчного міхура: гепатит;

шкірні прояви: висипи на шкірі, абсцеси;

порушення скелетно-м'язової системи: артрит, артралгія;

розлади сечовидільної системи: інфекції сечовивідної системи, макроскопічна гематурія, ретракція сечового міхура, непрохідність сечовивідних шляхів, ретракція сечового міхура;

розлади репродуктивної системи: орхіти, епідидиміти, симптоматичний гранулематозний простатит.

загальні розлади: артеріальна гіпотензія.

Частота: рідко (> 1/10,000, < 1/1,000):

судинні розлади: судинна інфекція (наприклад, інфекційна аневризма);

ниркові захворювання: абсцес нирки.

Частота: дуже рідко (< 1/10,000):

інфекції: БЦЖ інфікування імплантатів та оточуючої тканини (наприклад, інфекція імплантату аорти, серцевого дефібрилятора, пластики імплантованого тазостегнового чи колінного суглоба);

розлади лімфатичної системи: регіональний лімфаденіт, розлади імунної системи;

розлади імунної системи: алергічна реакція (наприклад, набряки повік, кашель);

порушення скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та захворювання кісток: остеомієліт, інфекція кісткового мозку, абсцес поперекового м'яза;

захворювання очей: хоріоретиніт, кон'юнктивіт, увеїт;

судинні розлади: судинна фістула;

шлунково-кишкові розлади: блювання, кишкова фістула, перитоніт;

розлади репродуктивної системи: орхіт або епідидиміт, що не піддаються лікуванню протитуберкульозними препаратами, інфекція головки пеніса.

Частота: Невідома (неможливо встановити частоту на основі доступних даних).

розлади репродуктивної системи: статеві розлади (такі як, біль в області піхви, диспареунія).

Побічні явища при лікуванні препаратами БЦЖ трапляються часто, але звичайно є легкими та швидко минають. Негативні реакції часто зростають зі збільшенням кількості інстиляцій БЦЖ.

В деяких випадках можуть виникати випадки артриту/артралгії, кожні висипи. У більшості випадків артрит, астралгія та кожні висипи можуть бути віднесені до реакції гіперчутливості пацієнта до УРО-БЦЖ. У деяких випадках необхідно припинити лікування препаратом УРО-БЦЖ.

Місцеві побічні реакції.

90 % пацієнтів відчувають дискомфорт та біль під час сечовипускання, а також часті позиви до сечовипускання. Цистит і запальна реакція (гранулематоз) можуть буди невід'ємною частиною протипухлинної дії препарату.

Іноді можуть спостерігатися й інші місцеві побічні реакції: макроскопічна гематурія, інфекції сечовивідних шляхів, ретракція сечового міхура, непрохідність сечовивідних шляхів, контрактура сечового міхура, симптоматичний гранулематозний простатит, орхіт та епідидиміт.

Ниркові абсцеси спостерігаються рідко. Крім того розлади репродуктивної системи (такі як, біль в області піхви, диспареунія) можуть зустрічатись з невідомою частотою.

Транзиторна систематична БЦЖ реакція: лихоманка, грипоподібні симптоми та загальний дискомфорт можуть зустрічатись. Ці симптоми звичайно тривають 24 - 48 годин і усуваються стандартними методами симптоматичної терапії. Ці реакції є ознаками початку імунної реакції. За всіма пацієнтами, які застосовують цей препарат, слід уважно спостерігати та попередити їх про необхідність сповіщати про всі випадки гарячки та інші нездужання, що не стосуються сечовивідних шляхів.

Тяжкі системні побічні реакції/інфекції.

Виділяють такі системні побічні реакції/інфекції: гарячка (температура тіла > 39,5 °C) протягом 12 годин, гарячка (температура тіла > 38,5 °C) протягом 48 годин, міліарна пневмонія, спричинена БЦЖ, гранулематозний гепатит, відхилення показників функції печінки, органі розлади (окрім сечостатевих шляхів), які супроводжуються гранулематозним запаленням, що визначається при біопсії, синдром Рейтера. Були повідомлення про сепсис, спровокований БЦЖ, що є ситуацією, загрозливою для життя.

Лікування симптомів, ознак і синдромів.

1. Симптоми подразненого сечового міхура, які тривають менше 48 годин (лікування – симптоматична терапія).
2. Симптоми подразненого сечового міхура, які тривають більше 48 годин (лікування – припинення лікування, застосування хінолонів. Якщо через 10 днів явища не припиняться повністю, протягом 3 місяців рекомендується застосування ізоніазиду. Якщо проводиться протитуберкульозне лікування, застосування препарату слід припинити).
3. Супутнє бактеріальне зараження сечовивідних шляхів (лікування – припинення лікування до нормалізації показників сечі та завершення курсу лікування антибіотиками).
4. Інші побічні прояви з боку сечостатевих шляхів: симптоматичний гранулематозний простатит, епідидиміт та орхіт, непрохідність сечовивідних шляхів та абсцеси нирок (лікування – припинення лікування. Протягом 3 - 6 місяців, залежно від тяжкості реакції, рекомендується застосування ізоніазиду і рифампіцину. Якщо проводиться протитуберкульозне лікування, застосування препарату УРО-БЦЖ слід припинити).
5. Гарячка (температура тіла до 38,5 °C) , що триває менше 48 годин (лікування – симптоматична терапія із застосуванням парацетамолу).
6. Висипи на шкірі, артралгії або артрит, або синдром Рейтера (лікування – припинення лікування препаратом, застосування антигістамінних або нестероїдних протизапальних засобів. Якщо ефекту не буде – протягом 3 місяців застосовувати ізоніазид. Якщо проводиться протитуберкульозне лікування, застосування препарату слід припинити).
7. Системна алергічна реакція/інфекція на БЦЖ без ознак септичного шоку (лікування – припинення терапії. Необхідна консультація спеціаліста з інфекційних захворювань. Протягом 6 місяців проводити потрійне медикаментозне протитуберкульозне лікування).

8. Системна алергічна реакція/інфекція на БЦЖ з ознаками септичного шоку (лікування – припинення лікування. Застосування потрібного медикаментозного протитуберкульозного лікування у поєднанні з лікуванням великими дозами кортикостероїдів швидкої дії. Консультація із спеціалістом з інфекційних захворювань).

* Увага: бактерія БЦЖ чутлива до всіх протитуберкульозних засобів, що застосовуються зараз, за виключенням піразинаміду. За необхідності проводять потрібну протитуберкульозну терапію, як правило, рекомендується поєднання: ізоніазид, рифампіцин та етамбутол.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до будь-якого з інгредієнтів препарату; вроджений або набутий імунодефіцит, спричинений супутньою хворобою (наприклад, позитивна серологічна реакція на ВІЛ, лейкемія, лімфома), протираковою терапією (наприклад, цитостатичні препарати, опромінення), імуносупресивною терапією (наприклад, кортикостероїди). Активна форма туберкульозу в анамнезі (необхідно виключити можливість активної форми туберкульозу у пацієнтів із позитивною реакцією на туберкулінову пробу перед початком лікування препаратом). Радіотерапія сечового міхура в анамнезі. Період годування груддю.

Лікування препаратом УРО-БЦЖ не слід починати раніше ніж через 2-3 тижні після проведення трансуретральної резекції (ТУР), біопсії міхура або травматичної катетеризації.

Перфорація міхура.

Гостра інфекція сечових шляхів.

Передозування.

Передозування малоймовірне, оскільки 1 флакон препарату відповідає одній дозі. Немає даних про те, що передозування може спричинити будь-які інші симптоми, крім описаних побічних ефектів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність: немає достатньої інформації про лікування препаратом УРО-БЦЖ вагітних жінок. Дослідження на тваринах репродуктивного віку не проводилися. Лікування препаратом УРО-БЦЖ під час вагітності не рекомендується.

Годування груддю: немає достатньої інформації про те, чи виділяються бактерії в грудне молоко. Лікування протипоказано жінкам, які годують груддю.

Діти.

Препарат УРО-БЦЖ не слід застосовувати для лікування дітей, оскільки його безпека та ефективність у дітей не визначена.

Особливості застосування.

Препарат УРО-БЦЖ не можна застосовувати для підшкірних, внутрішньошкірних, внутрішньом'язових або внутрішньовенних ін'єкцій або вакцинації.

Лікування симптомів, ознак або синдромів (див. розділ «Побічна дія»).

Побічні явища при лікуванні препаратами БЦЖ трапляються часто, але звичайно є легкими та швидко минають. Негативні реакції часто зростають із збільшенням кількості інстиляцій БЦЖ. Серйозні системні реакції на інфікування/реакції БЦЖ.

Про системні реакції на інфікування/реакції БЦЖ повідомлялося нечасто, і вони описувалися як лихоманка (температура тіла $>39,5$ °C) протягом 12 годин, лихоманка (температура тіла $> 38,5$ °C) протягом 48 годин, міліарна пневмонія, гранулематозний гепатит, відхилення показників функції печінки, органічні розлади (крім сечостатевої системи), які супроводжуються гранулематозним запаленням, що визначається при біопсії, синдром Рейтера. До початку лікування слід зважити можливість виникнення серйозних системних БЦЖ-інфекцій. Травматична інстиляція може сприяти розвитку септицемічних явищ, спричинених БЦЖ, з можливістю септичного шоку та потенційно з летальним кінцем. Перед кожною інстиляцією БЦЖ у сечовий міхур слід виключити інфекцію сечових шляхів (запалення слизової оболонки сечового міхура може підвищити ризик гематологічного поширення БЦЖ). Якщо під час лікування БЦЖ діагностується інфекція сечових шляхів, курс лікування слід перервати до нормалізації показників сечі та завершення лікування

антибіотиками. Повідомлялося про інфекції, спричинені імплантатами та трансплантатами, наприклад, у хворих з аневризмою або яким було проведено протезування.

Повідомлялось про поодинокі випадки, коли бактерії БЦЖ персистували в сечових шляхах більше ніж 16 місяців.

Гарячка або макроскопічна гематурія. Необхідно відкласти лікування до розв'язання ситуації з гарячкою або високою гематурією.

Невеликий об'єм сечового міхура. Ризик контрактури сечового міхура може бути вищим у пацієнтів з невеликим об'ємом сечового міхура.

HLA-B27. У пацієнтів з позитивною реакцією на HLA-B27 може підвищитися частота реакційного артрити або синдрому Рейтера.

Правила поводження з препаратом.

Не слід проводити маніпуляції з препаратом УРО-БЦЖ у тому самому приміщенні та тим самим персоналом, який готує цитотоксичні препарати для внутрішньовенного застосування. Не слід працювати з препаратом УРО-БЦЖ особам, у яких виявлено імунодефіцит. Необхідно запобігати контакту зі шкірою та слизовими оболонками. Забруднення може привести до реакції гіперчутливості або інфікування на цій ділянці.

Пацієнти з імунодефіцитом. Пацієнти, в яких виявлено імунодефіцит, повинні уникати контакту з пацієнтами, які проходять лікування препаратом УРО-БЦЖ.

Шкірні туберкулінові проби. Лікування препаратом УРО-БЦЖ, який вводять у сечовий міхур, може спричинити чутливість до туберкуліну і ускладнити в подальшому інтерпретацію результатів шкірних туберкулінових проб для діагностування мікобактеріальної інфекції. Тому туберкулінову пробу слід проводити до введення препарату УРО-БЦЖ.

Передача статевим шляхом. Досі не повідомлялося про передачу БЦЖ статевим шляхом, але рекомендується користуватися презервативами під час статевого акту протягом 1 тижня після лікування БЦЖ.

Вагітність. Немає достатньої інформації про лікування препаратом УРО-БЦЖ вагітних жінок. Дослідження на тваринах репродуктивного віку не проводилися. Лікування препаратом УРО-БЦЖ під час вагітності не рекомендується.

Годування груддю. Немає достатньої інформації про те, чи переходять бактерії у грудне молоко. Лікування протипоказано жінкам, які годують груддю.

Загальна гігієна. Рекомендують вимити руки та статеві органи після сечовипускання. Особливо це стосується перших сечовипускань після інстиляцій препарату УРО-БЦЖ.

Заходи безпеки при розлитті препарату УРО-БЦЖ. Якщо препарат випадково розлився, це місце слід обробити дезінфектантом, який має доказану активність проти мікобактерій. При потрапленні препарату на шкіру, її слід обробити відповідним дезінфікуючим засобом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Симптоми місцевого та системного характеру, що виникають під час лікування препаратом УРО-БЦЖ, можуть впливати на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Бактерії БЦЖ чутливі до протитуберкульозних засобів (наприклад, етамбутолу, стрептоміцину, п-аміносаліцилової кислоти (ПАК), ізоніазиду та рифампіцину), антибіотиків, антисептиків і лубрикантів. Описано резистентність до піразинаміду та циклосерину. Під час лікування інстилюванням БЦЖ у сечовий міхур слід уникати прийому протитуберкульозних препаратів та антибіотиків, таких як фторхінолони, доксициклін або гентаміцин через чутливість БЦЖ до цих препаратів.

Несумісність.

Препарат УРО-БЦЖ не сумісний із гіпотонічними та гіпертонічними розчинами.

Термін придатності.

2 роки, якщо кількість життєздатних одиниць у серії менша, ніж 5×10^8 КУО/флакон,
3 роки, якщо кількість життєздатних одиниць у серії більша, ніж 5×10^8 КУО/флакон.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей та захищеному від світла місці, при температурі від 2 до 8 °С (у холодильнику), в оригінальній упаковці. Не заморозувати!

Препарат слід застосувати негайно після розчинення!

Пакування.

По 1 скляному флакону (Тип I) із порошком упаковується у вторинну упаковку (картонну коробку), разом із 50 мл розчинника у поліетиленовому мішку (PVC) із пристроєм для з'єднання та адаптером для катетера у герметичній поліетиленовій упаковці, із катетером (або без катетера), разом із інструкцією про медичне застосування та пакетом для утилізації використаних матеріалів упаковуються у загальну упаковку (картонну коробку).

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

медак ГмбХ, Німеччина/medac GmbH, Germany.

Місцезнаходження.

Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург, Німеччина/Fehlandtstrasse, 3, D-20354 Hamburg, Germany.

У випадку побічної дії (ускладнення) після застосування медичного імунобіологічного препарату необхідно направити термінове повідомлення до:

- Управління лікарських засобів та медичної продукції Міністерства охорони здоров'я України (01601, м. Київ, вул. Грушевського, 7, тел. (044) 200-07-93);
- Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (03151, м. Київ, вул. Ушинського, 40, тел. (044) 393-75-86);
- та на адресу представника виробника в Україні – Представництво Енертад Рісорсіс Лтд., 08162, Київська обл., смт. Чабани, вул. Машинобудівників 1, оф. 26.