

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «03» _____ 11 _____
№N068877 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

БЦЖ-медак, қуық ішіне енгізу үшін суспензия дайындауға арналған лиофилизат еріткішпен жиынтықта

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

БЦЖ бактериялары (Кальметт-Герен бациллалары) (1173-P2 штамынан алынған RIVM штаммы)

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтыдағы препарат құрамында

белсенді зат: БЦЖ бактериялары (Кальметт және Герен бациллалары) (1173-P2 штамынан алынған RIVM штаммы), 2×10^8 -нен 3×10^9 -не дейін тіршілікке қабілетті бірліктері бар.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

Еріткіші бар бір контейнердің құрамында 0.45 г натрий хлориді бар.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Қуық ішіне енгізу үшін суспензия дайындауға арналған лиофилизат еріткішпен жиынтықта.

Лиофилизацияланған ақ ұнтақ.

Еріткіште қалпына келтірілген препарат ақ түсті суспензия болып табылады.

Еріткіш: иіссіз және көзге көрінетін қоспасыз мөлдір түссіз сұйықтық.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

4.1. Қолданылуы

Қуықтың бұлшықеттік емес инвазиялық обыры:

- *in situ* карциномасын емдеуде
- қуықтың бұлшықеттік емес инвазиялық обыры қайталануының профилактикасында:
 - қуықтың шырышты қабығы шегіндегі уротелиальді карцинома:
 - мультифокальді және/немесе қайталанатын обыр үшін Та G1-G2
 - Та G3
 - шырышасты қабықтағы, бірақ бұлшықет қабатына таралмаған уротелиальді карцинома (T1)
 - *in situ (CIS)* карциномасы

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

БЦЖ-медакты қуықішілік емді жүргізу тәжірибесі бар дәрігерлер тағайындауы керек.

БЦЖ-медак препараттын еріткіште қалпына келтіргеннен кейін қуық ішіне қолдануға арналған.

Дозалау режимі

Ересектер мен егде жастағы пациенттер

Еріткіште суспензияны дайындау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес қалпына келтірілген бір құтының ішіндегісі бір қуықішілік енгізу үшін қажет.

Индукциялық ем

Трансуретралық резекциядан (ТУР) немесе қуық биопсиясынан кейін 2-3 аптадан кейін жарақаттық катетеризация белгілері болмаған жағдайда қуықішілік БЦЖ емін бастау қажет және 6 апта бойы бір апталық аралықпен жүргізу керек. Егер аралық және қайталану қаупі жоғары ісіктер болса, БЦЖ емін демеуші режимде жалғастыру қажет. Демеуші ем сызбалары төменде келтірілген.

Демеуші ем

Индукциялық ем жүргізілгеннен кейін клиникалық зерттеулердің нәтижелері негізінде демеуші ем жүргізу міндетті түрде ұсынылады. Демеуші емнің ұсынылатын сызбасы 3 апта сайынғы қуықішілік енгізуден тұрады, олар 3-ші, 6-шы, 12-ші, 18-ші, 24-ші, 30-шы және 36-шы айларда кем дегенде 1 жыл ішінде және ең көбі 3 жылға дейін жүргізіледі. Барлығы осы сызба бойынша үш жыл ішінде препараттың 27 қуықішілік енгізілуі жүргізіледі.

Демеуші ем қайталану жиілігін төмендетіп, үдеуді төмендетуі мүмкін болса да, емдеуге байланысты жағымсыз реакциялар мен жайсыздық кейбір пациенттер үшін пайдасынан басым болуы мүмкін. Сондықтан демеуші ем басталғанға немесе жалғастырылғанға дейін пайда-қауіп арақатынасына бағалау жүргізілуі тиіс, пациенттердің қалауы ескерілуі қажет. Емдеудің бірінші жылынан кейін әр 6 ай сайын демеуші емге деген қажеттілік ісік жіктемесі мен емге клиникалық жауап негізінде қосымша бағалануы керек.

Балалар

Балалардағы қуықішілік БЦЖ емінің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қолдану тәсілі

Пациенттер БЦЖ-медакты қуық ішіне енгізуден кем дегенде 4 сағат бұрын және 2 сағаттан кейін сұйықтық ішпеуі керек.

Уретралық катетер қуыққа асептикалық жағдайларда енгізілуі керек. Уретраның шырышты қабығының жарақаттану қаупін және күрделі асқынулар қаупін азайту және пациент үшін процедурамен байланысты жайсыздықты азайту үшін лубриканттың жеткілікті мөлшерін пайдалану керек. Қуықішілік енгізу жүргізілгенге дейін қуықты босату керек. Катетеризациядан кейін қуықтың толық босауы БЦЖ-медак қуық ішіне енгізілгенге дейін қуыққа енуі мүмкін лубриканттың қалған мөлшерін азайтады.

БЦЖ-медак қуыққа катетердің көмегімен төмен қысымда енгізіледі. Мүмкіндігінше БЦЖ-медак суспензиясы қуықта 2 сағат бойы қалуы керек. Осы уақыт ішінде БЦЖ-медак суспензиясы қуықтың шырышты қабығының бүкіл бетіне таралуы керек. Ол үшін пациенттерге мүмкіндігінше дене қалпын жиі өзгерту ұсынылады. Жатқан пациенттерді шалқасынан ішіне және керісінше әр 15 минут сайын ауыстырып тұру керек. 2 сағаттан кейін

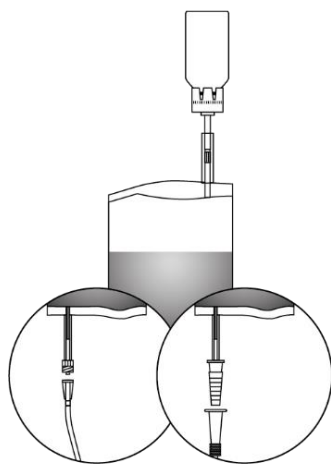
пациенттерге отырған қалпында БЦЖ-медак енгізілген суспензиясынан қуықты босату қажет. БЦЖ-медак суспензиясын әрбір енгізгеннен кейін қарсы көрсетілімдер болмаған жағдайда келесі 48 сағат ішінде гипергидратация ұсынылады. БЦЖ-медак емін алатын пациенттерге танысу үшін қосымша парақты беру қажет.

Суспензияны дайындау және препаратты қуық ішіне енгізу үшін дайындау жөніндегі нұсқаулық

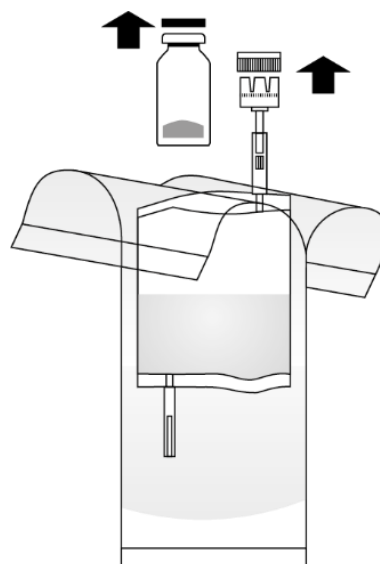
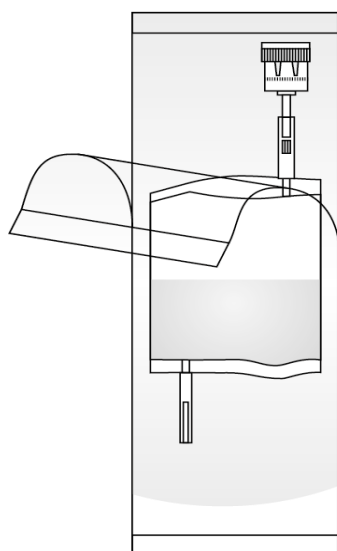
Жүйелі БЦЖ инфекциясының дамуына әкелуі мүмкін эпителийдің жарақаттануын болдырмау үшін катетерді абайлап енгізу керек. Жарақат алу қаупін азайту үшін лубрикантты қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн. Әйелдерге еркектерге қарағанда лубриканттың азырақ мөлшері қажет болуы мүмкін. Катетеризациядан кейін қуықты босату БЦЖ-медак енгізер алдында лубриканттың қалған мөлшерін азайтады.

Асептикалық жағдайларда енгізер алдында препаратты 9 мг/мл (0.9%) натрий хлоридінің стерильді ерітіндісі болып табылатын еріткіште қалпына келтіру қажет (төмендегі суреттерде көрсетілгендей). Дайындалған суспензияны абайлап айналдыру қозғалыстарымен жақсылап араластырыңыз. БЦЖ-медақтың тері жамылғыларына тиіп кетуінен аулақ болу керек. Препаратпен жұмыс істеу кезінде қолғапты пайдалану ұсынылады. Көрінетін макрокопиялық бөлшектер препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер етпейді.

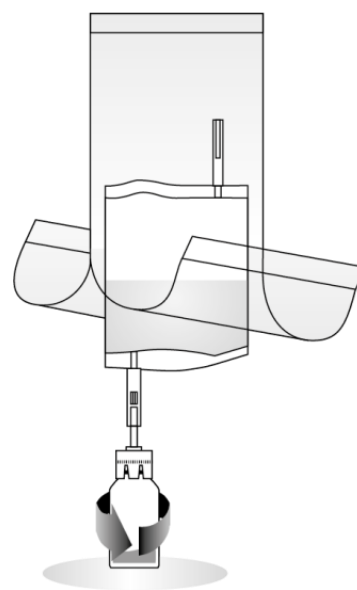
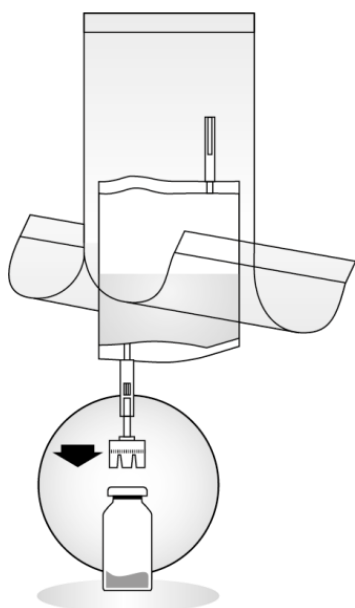
Жұмыс істеу бойынша келесі нұсқаулар конустық адаптері немесе Luer-Lock адаптері бар жүйеге қатысты.



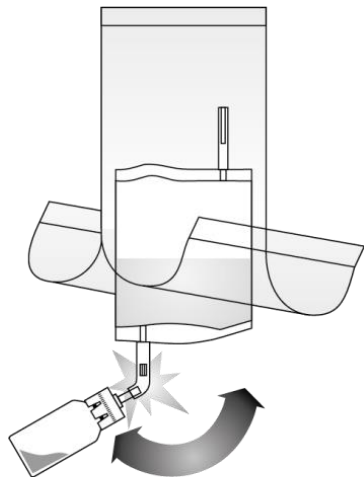
1. Еріткіші бар контейнер қапталған қорғаныс пакетін ашыңыз, бірақ контейнерді пакеттен толығымен алып шықпаңыз! Осылайша, инсталляциялық жүйе адаптері катетерге жалғанғанға дейін ластанудан қорғалған болады.
2. Қалпақшаларды құтыдан және еріткіші бар контейнер адаптерінен шешіп алыңыз. Оларды қалдықтарды утилизациялауға арналған пакетке салыңыз.



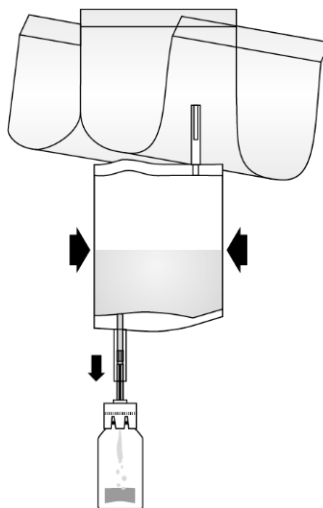
3. БЦЖ-медак құтысын қатты беткейке (мысалы, үстелге) қойып, еріткіші бар контейнер адаптерін БЦЖ-медак құтысына тігінен тақап мықтап басыңыз. Құтыны сол бір бағытта 2 рет толығымен бұраңыз.



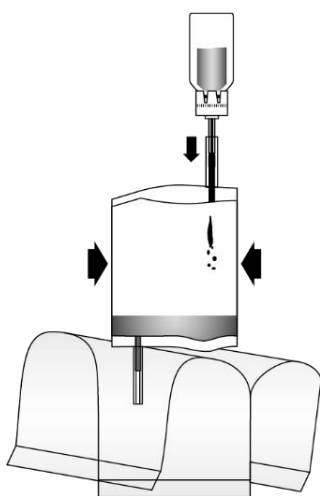
4. Жалғау үшін коннектордағы жабу механизмін бірнеше рет алға және артқа майыстыру арқылы үзіңіз. Жабу механизмi үзілген кезде құтыны емес, адаптерді қолыңызда ұстап тұру қажет!



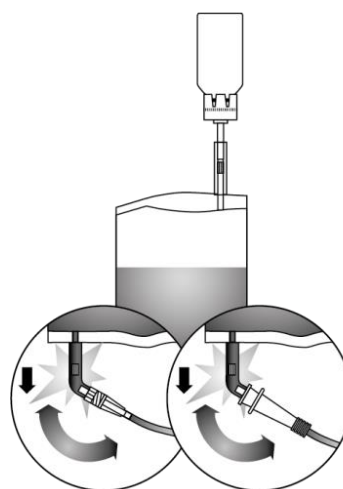
5. Еріткішті құтыға құйыңыз, бірақ оны толығымен толтырмаңыз! Егер сұйықтық ақпаса, құтының қалқасы толығымен тесілгеніне көз жеткізу үшін құтыны сол бағытта 2 рет толығымен бұраңыз. Бұл қадамды сұйықтық құтыға ақпайынша қайталаңыз.



6. Жүйені құты үстіңгі жағында болатындай етіп, ауаның құтының ішкі кеңістігін толуына көмектесу үшін контейнерді сәл басыңқырап контейнер мен құтыдан бұрыңыз. Қалпына келтірілген БЦЖ-медак суспензиясы еріткіштен контейнерге толығымен аққанына көз жеткізіңіз. Құтыны алып тастамаңыз.



7. Инстиляциялық жүйені тігінен ұстаңыз. Енді қорғаныс пакетін толығымен алып тастаңыз. Катетерді инстиляциялық жүйеге жалғаңыз. Түтіктегі жабу механизмін кезек-кезек қарама-қарсы бағытта майыстыра отырып, катетермен жалғанған жердің өткізгіштігін қамтамасыз етіп үзіңіз және пациенттің қуығына БЦЖ-медак суспензиясын енгізіңіз.



8. Суспензияны енгізу аяқталғаннан кейін, инстиляциялық жүйеден ауаны шығарып, катетерді препараттың қалдықтарынан босатыңыз. Инстиляциялық жүйені қысылған күйінде ұстап тұрып, оны катетермен бірге утилизацияға арналған пакетке салыңыз.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- иммунитеті әлсіз пациенттер немесе қатарлас аурулар (мысалы, адамның иммун тапшылығы вирусы, лейкемия, лимфома), онкологиялық аурулар емі (цитостатикалық дәрілер, сәулелік ем) немесе иммуносупрессиялық ем (кортикостероидтар) себебіне байланысты жүре пайда болған немесе туа біткен иммундық тапшылығы бар пациенттер.
- белсенді туберкулез. Белсенді туберкулез қаупі тиісті анамнез негізінде және қажет болған жағдайда басшылыққа алынатын жергілікті қағидаттарға сәйкес диагностикалық тестілеу арқылы жоққа шығарылуы керек.
- анамнезіндегі қуықтың сәулелік емі
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар
- трансуретралық резекциядан (ТУР) немесе қуық биопсиясынан немесе жарақаттық катетеризациядан кейін 2-3 апталық кезең
- несеп шығару жолдарының жедел инфекциялары (4.4 бөлімін қараңыз). Симптомсыз оқшауланған лейкоцитурия және симптомсыз бактериурия БЦЖ-медак препаратымен қуықішілік емге қарсы көрсетілімдер болып табылмайды және антибиотикалық профилактика жүргізудің қажеті жоқ.
- ауыр жүйелі инфекциялар қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін қуықтың тесілуі (4.4 бөлімін қараңыз)

4.4. Айрықша нұсқаулар және пайдалану кезіндегі сақтандыру шаралары БЦЖ-медакты тері астына, тері ішіне, бұлшықет ішіне немесе вена ішіне енгізу үшін немесе вакцинация үшін қолдануға болмайды!

Симптомдарды, белгілерді немесе синдромды емдеу

4.8 бөлімін қараңыз.

Қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

БЦЖ-медак суспензиясын дайындауды сол бөлмеде немесе вена ішіне енгізуге арналған цитоуытты препараттарды дайындайтын сол бір қызметкер жүргізбеуі тиіс. БЦЖ-медак суспензиясын дайындауды және оны енгізуді иммундық тапшылыққа шалдыққан қызметкер жүргізбеуі тиіс. Препараттың тері жамылғыларына және шырышты қабықтарға тиіп кетуінен аулақ болу керек. Препараттың тиюі аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуына немесе жанасқан беткейлердің инфекциялануына әкелуі мүмкін.

БЦЖ-медактың төгілуі

БЦЖ-медактың төгілген ерітіндісі микобактерияларға қатысты тиімділігі дәлелденген дезинфекциялайтын дәрімен өңделуі тиіс. Дәрілік зат тиген жерлердегі теріні де тиісті дезинфекциялайтын дәрімен өңдеу керек.

Пациенттерге арналған жалпы гигиеналық талаптар

Әр кіші дәретке отырғаннан кейін қолды және жыныстық аймақты жуу ұсынылады. Бұл БЦЖ-медак енгізгеннен кейін кіші дәретке алғаш отырғанда өте маңызды. Егер препарат теріге тисе, ластанған жерді тиісті дезинфекциялайтын дәріні қолдану арқылы өңдеу керек.

Терінің туберкулиндік сынамалары

БЦЖ-медакты қуық ішіне енгізу туберкулинге сезімталдықтың пайда болуына әкелуі мүмкін және микобактериялық инфекцияны диагностикалау үшін жүргізілетін терінің туберкулиндік сынамаларының кейінгі интерпретациясын қиындатуы мүмкін. Осыған байланысты туберкулинге реактивтілікті тексеру БЦЖ-медакпен емдеу басталғанға дейін жүргізілуі тиіс.

Кальметт-Герен бацилласын анықтау

Дәрігерлер бактериялық сынаманың теріс нәтижесі және талдаулардың теріс нәтижелері жүйелі БЦЖ инфекциясын жоққа шығармайтынын білуі керек. Тіпті пациентте жүйелі БЦЖ инфекциясы болса да, бірнеше жағдайда бактерияларды анықтау сәтсіз болды. Қолжетімді әдістер (микроскопия, ПТР және/немесе туберкулезбен астасқан тіндердің сеппесі және/немесе гистологиясы) сенімсіз болып табылады.

БЦЖ-мен ауыр жүйелі инфекциялану/реакция

Жарақаттық инстиляция пациенттердің өміріне қауіп төндіретін ықтимал сепсистік шокпен байқалатын БЦЖ сепсисінің дамуына ықпал етуі мүмкін. Емдеу нұсқалары 4.8 бөлімінде берілген.

Несеп шығару жолдарының инфекцияларын БЦЖ-медакты қуық ішіне әрбір келесі енгізу басталғанға дейін жоққа шығару керек (қуықтың шырышты қабығының қабынуы БЦЖ инфекциясының қантамырлар арқылы таралу қаупін арттыруы мүмкін). Егер БЦЖ иммунотерапиясы кезінде несеп шығару жолдарының инфекциясы диагностикаланса, несеп талдауы қалыпқа келгенше және антибиотикалық ем аяқталғанға дейін емдеу тоқтатылуы керек.

Туберкулезге қарсы емді қажет ететін ауыр жүйелі БЦЖ инфекцияларының ықтималдығы БЦЖ емі басталғанға дейін, әсіресе егде жастағы пациенттерде («Егде жастағы пациенттер» бөлімін қараңыз) және бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде қарастырылуы керек.

5%-дан аз жағдайда БЦЖ туындатқан ауыр жүйелі инфекциялар/реакциялар туралы хабарланды. Белгілері мен симптомдары туралы ақпарат 4.8 бөлімінде берілген.

Жүйелі инфекцияға күдік туындаған жағдайда дәрігер-инфекционистпен кеңесу керек. БЦЖ инфекциясы өлімге әкелуі мүмкін. Қосымша ақпарат 4.8 бөлімінде берілген.

Рейтер синдромының жүйелі инфекциялардан айырмашылығы негізінен иммундық жанамаласқан реакция болып табылады, ол міндетті түрде диссеминацияланған БЦЖ инфекциясынан туындамайды, сонымен қатар тек несеп шығару жолдарында орналасқан БЦЖ бактерияларынан туындауы мүмкін.

Қызба немесе макрогематурия

Емдеу қатарлас қызба немесе гематурия тоқталғанға дейін кейінге қалдырылуы керек.

Қуық сыйымдылығының азаюы

Қуық контрактурасының қаупі қуық сыйымдылығы аз пациенттерде жоғарылауы мүмкін.

HLA-B27

Оң HLA-B27 бар пациенттерде реактивті артрит немесе Рейтер синдромы жағдайларының жоғарылауы байқалуы мүмкін.

Жасырын БЦЖ инфекциясының өршуі (уақтылы диагностикаламауды қоса алғанда)

БЦЖ бактериялары организмде бірнеше жыл бойы сақталған жалғыз жағдайлар бар. Бұл жасырын БЦЖ инфекциялары бастапқы инфекциядан бірнеше жыл өткен соң, әсіресе гранулематозды пневмониттің, абсцестің, инфекцияланған аневризмалардың, имплантаттың, трансплантаттың немесе оның айналасындағы тіндердің инфекциялануының даму нәтижесінде өршуі мүмкін.

Пациенттер жасырын БЦЖ инфекциясының кешеуілдеген өршу ықтималдылығы туралы хабардар болуы керек және қызба және шығу тегі белгісіз салмақ жоғалту сияқты симптомдар пайда болған кезде жасалатын әрекеттер туралы хабардар болуы керек.

Егер жасырын БЦЖ инфекциясының өршуіне күдік болса, дәрігер-инфекционистпен кеңесу керек.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде БЦЖ-медакты қолдану қарсы көрсетілмді емес. Дегенмен, бірінші рет енгізер алдында жүйелі БЦЖ инфекциясы/реакциясы қаупін ескеру қажет. Егде жастағы пациенттер бүйрек немесе бауыр функциясының жеткіліксіздігіне шалдығуы мүмкін, бұл ауыр жүйелі БЦЖ инфекциясы/реакциясы жағдайында туберкулезге қарсы препараттармен емдеуге әсер етуі мүмкін. Жалпы жағдайы әлсіреген егде жастағы пациенттерге ерекше сақтық таныту керек.

Жүктілік

БЦЖ-медакты жүктілік кезінде қолдануға болмайды (4.6 бөлімін қараңыз).

Иммунитеті әлсіреген адамдармен байланыста болған пациенттер

БЦЖ-медак препаратымен ем алатын пациенттер иммунитеті әлсіреген пациенттермен байланыста болған кезде талапқа сай гигиеналық шараларды сақтауы тиіс. *M. bovis* *M. tuberculosis* қарағанда патогенділігі аздау. БЦЖ-ның бір адамнан екінші адамға берілу жағдайларының болмауына қарамастан, оны, әсіресе иммунитеті әлсіреген пациенттерде жоққа шығаруға болмайды.

Жыныстық жолмен берілу

БЦЖ инфекциясының жыныстық жолмен берілу жағдайлары жоқ, дегенмен контрацептивтерді жыныстық қатынас кезінде және БЦЖ-медакты қуық ішіне енгізгеннен кейін бір апта ішінде қолдану керек.

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту үшін енгізілетін дәрілік препарат сериясының атауы мен нөмірін дұрыс жазу керек.

4.5. Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

БЦЖ бактериялары туберкулезге қарсы препараттарға (мысалы, этамбутолға, стрептомицинге, п-аминосалицил қышқылына (ПАСҚ), изониазидке және рифампицинге), антибиотиктер мен антисептиктерге сезімтал. Пиразинамид пен циклосеринге төзімділік туралы хабарламалар бар.

БЦЖ-медак қуыққа енгізу кезінде бір мезгілде осы дәрілік заттарға БЦЖ-медак сезімталдығының салдарынан фторхинолондар, доксициклин немесе гентамицин сияқты туберкулезге қарсы препараттармен және антибиотиктермен емдеуді жүргізілмеуі керек.

4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік немесе бала емізу

Жүкті әйелдерде БЦЖ қолдану туралы деректер жоқ немесе шектеулі деректер бар. Жануарларға репродукциялық зерттеулер жүргізілген жоқ. БЦЖ-медакты жүктілік кезінде қолдануға болмайды.

Бала емізу

Емшек сүтімен БЦЖ-ның/метаболиттерінің бірге шығатыны туралы ақпарат жеткіліксіз. БЦЖ-медак бала емізу кезінде қарсы көрсетілімді (4.3 бөлімін қараңыз).

Фертильділік

Қуықішілік БЦЖ-терапия сперматогенезге жағымсыз әсер етуі және олигоспермияға немесе азооспермияға әкелуі мүмкін. Жануарларға жүргізілген зерттеулер әсерлер қысқа мерзімді және қайтымды болуы мүмкін екенін көрсетті. БЦЖ-медакпен емді бастамас бұрын еркектер сперма консервациясының мүмкіндігіне қатысты дәрігермен кеңесуі керек.

4.7. Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

БЦЖ-медак препаратымен ем жүргізу кезіндегі жергілікті немесе жүйелі көріністер көлік құралын немесе ықтимал қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялардың жиілігін анықтау келесі критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -ден $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес).

Жағымсыз реакциялар кездесу жиілігі бойынша топтастырылған және ауырлық дәрежесінің кему ретімен келтірілген.

Жүйелік-ағзалық жіктеу	Жиілігі және жағымсыз реакциялар
Инфекциялық және паразиттік аурулар	<p><i>Өте жиі</i></p> <p>Цистит және қуықтың қабыну реакциялары (гранулемалар), симптомсыз гранулематозды простатит</p> <p><i>Жиі емес</i></p> <p>Несеп шығару жолдарының инфекциялары, орхит, эпидидимит, симптоматикалық гранулематозды простатит, ауыр жүйелі БЦЖ реакциясы/инфекциясы, БЦЖ-сепсис, миллиарлы пневмонит, тері абсцесі, Рейтер синдромы (конъюнктивит, асимметриялық олигоартрит және цистит).</p> <p><i>Сирек</i></p> <p>Тамыр инфекциялары (мысалы, инфекцияланған аневризма), бүйрек абсцесі.</p> <p><i>Өте сирек</i></p> <p>Имплантаттардың және оның айналасындағы тіндердің БЦЖ инфекциясы (мысалы, қолқа трансплантатының, жүрек дефибрилляторының, жамбас немесе тізе эндопротездерінің инфекциясы), цервикальдік лимфаденит, лимфа түйіндердің аймақтық инфекциясы, остеомиелит, сүйек кемігінің инфекциясы, перитонит, бел абсцесі,</p>

	жыныс мүшесі басының инфекциясы, туберкулезге қарсы емге төзімді орхит немесе эпидидимит.
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<i>Жиі емес</i> Цитопения, анемия <i>Өте сирек</i> Мойын лимфадениті <i>Белгісіз</i> Гемофагоциттік синдром
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Өтпелі жүйелік БЦЖ-реакциясы (қызба <38.5°C, тұмауға ұқсас симптомдар, оның ішінде дімкәстік, қызба, қалтырау, жалпы жайсыздық, миалгия). <i>Өте сирек</i> Жоғары сезімталдық реакциясы (мысалы, қабақтың ісінуі, жөтел)
Көрудің бұзылуы	<i>Өте сирек</i> Хориоретинит, конъюнктивит, увеит.
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<i>Өте сирек</i> Тамыр жыланкөзі
Тыныс алу жүйесі, кеуде және көкірекорта ағзалары тарапынан бұзылулар	<i>Жиі емес</i> Өкпе гранулемасы
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Жүрек айнуы <i>Жиі</i> Диарея <i>Өте сирек</i> Құсу, ішек жыланкөзі, перитонит
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	<i>Жиі емес</i> Гепатит
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<i>Жиі емес</i> Тері бөртпесі
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	<i>Жиі</i> Миалгия <i>Жиі емес</i> Артрит, буындардың ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	<i>Өте жиі</i> Несептің жайсыздықпен және ауырсындырып жиі шығуы <i>Жиі</i> Несептің еріксіз шығуы <i>Жиі емес</i> Макроскопиялық гематурия, қуықтың ретракциясы, несеп шығару жолдарының бітелуі, қуықтың контрактурасы <i>Белгісіз</i>

	Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі, пиелонефрит, нефрит (оның ішінде тубулоинтерстициальді нефрит, интерстициальді нефрит және гломерулонефрит)
Жыныстық ағзалар және сүтбез тарапынан бұзылулар	<i>Белгісіз</i> Гениталийлік бұзылыстар (мысалы, қынаптың ауыруы, диспареуния), олигоспермия, азооспермия
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар	<i>Жиі</i> Қызба $>38.5^{\circ}\text{C}$ <i>Жиі емес</i> Гипотония <i>Өте сирек</i> Шеткері ісіну

БЦЖ-медакпен ем кезінде жағымсыз реакциялар жиі кездеседі, бірақ жалпы ауыр сипаты жоқ. Жағымсыз реакциялар жиілігі, әдетте, БЦЖ-медакты қуық ішіне енгізу саны артқан сайын көбейеді.

Әдеттегі жағдайларда миалгия пайда болуы мүмкін және артрит, артралгия және тері бөртпелері сирек дамуы мүмкін. Көптеген жағдайларда артрит, артралгия және тері бөртпелері БЦЖ-ға аса жоғары сезімталдық реакцияларына жатқызылуы керек. Кейбір жағдайларда БЦЖ-медак енгізуді тоқтату талап етіледі.

Жергілікті жағымсыз реакциялар

Несеп шығару кезінде жайсыздық пен ауырсыну және кіші дәретке жиі шығу пациенттердің шамамен 90%-ында пайда болады. Цистит және қабыну реакциясы (гранулемалар) БЦЖ-иммунотерапияның ісікке қарсы белсенділігінің маңызды бөлігі болуы мүмкін.

Сирек кездесетін басқа жергілікті реакциялар: макроскопиялық гематурия, несеп шығару жолдарының инфекциялары, қуықтың ретракциясы, несеп шығару жолдарының обструкциясы, қуықтың контрактурасы, симптоматикалық гранулематозды простатит, орхит және эпидидимит. Бүйрек абсцесі сирек кездеседі. Генитальді бұзылулардың жиілігі (мысалы, қынаптағы ауырсыну, диспареуния) белгісіз.

Транзиттік жүйелік БЦЖ-реакциялар

Субфебрильді температура, тұмауға ұқсас симптомдар мен жалпы жайсыздық байқалуы мүмкін. Бұл симптоматика әдетте 24-48 сағат ішінде азаяды және әдеттегі симптоматикалық еммен басылуы мүмкін. Бұл реакциялар басталушы иммундық реакцияның белгісі болып табылады. БЦЖ-медак препаратымен ем алатын барлық пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс, оларға температура көтерілген барлық жағдайлар мен несеп шығару жолынан тыс басқа да симптомдар туралы хабарлау ұсынылады.

Ауыр жүйелі жағымсыз реакциялар/инфекциялар

БЦЖ инфекциясын БЦЖ иммундық реакциясынан ажырату қиын, өйткені басында симптомдары өте ұқсас болып келеді. Бұған қарағанда, БЦЖ-ға өтпелі жүйелі реакция нақтылауды қажет ететін өте кең таралған жағымсыз реакция болып табылады.

Басында БЦЖ инфекциясының/реакциясының клиникалық белгілері мен симптомдары: кем дегенде 12 сағат бойы қызба $>39.5^{\circ}\text{C}$, 48 сағат бойы қызба $> 38.5^{\circ}\text{C}$ және жалпы жағдайдың нашарлауы.

Инфекцияның әдеттегі белгілері миллиарлы пневмонияның, гранулематозды гепатиттің дамуы, бауырдың функциялық тестілерінің бұзылуы (әсіресе сілтілі фосфатаза деңгейінің

жоғарылауы), биопсия кезінде уақыт өте келе гранулематозды қабынуымен байқалатын ағзалық дисфункция (урогениталийлік жолдан тыс) болып табылады.

Жүйелі инфекцияға күдік туындаған жағдайда дәрігер-инфекционистпен кеңесу керек. БЦЖ инфекциясы өлімге әкелуі мүмкін.

Жүйелі БЦЖ инфекциясының симптомдары туберкулезден ерекшеленбесе де, пациенттерді оқшаулаудың қажеті жоқ, өйткені *M. bovis M. tuberculosis* қарағанда адам үшін патогенділігі аз.

Жасырын инфекцияның өршуі жағдайында пациенттерде әдетте қызба симптомдары және шығу тегі белгісіз салмақ жоғалту туындайды. Клиникалық жағдайлар туралы бірнеше есептер диагностиканың күрделі екенін көрсетеді, өйткені симптомдары ерекшеленеді және дәрігерлер БЦЖ инфекциясымен себеп-салдарлық байланыстың бар екеніне күмәнданбайды. Дұрыс және ерте диагностикалау және соның салдарынан тиісті емдеу аурудың нәтижесі үшін, әсіресе егде жастағы немесе әлсіреген пациенттерде өлімге әкеліп соқтырмас үшін үлкен маңызға ие.

Жасырын БЦЖ инфекциясының өршуіне күдік туындаған жағдайда дәрігер-инфекционистпен кеңесу керек.

Сепсис, гранулематозды реакциялар (өкпе немесе бауыр) және конъюнктивит, артрит немесе Рейтер синдромы сияқты басқа иммундық жана маласқан реакциялар жағдайында кортикостероидтарды қосымша тағайындау ұсынылуы мүмкін. Емдеу бойынша нұсқауларды төмендегі кестеден қараңыз.

Симптомдарды, белгілерді және синдромдарды емдеу

Симптомдары, белгілері немесе синдромдары	Ем
1) Қуықтың 48 сағаттан аз уақытқа созылатын тітіркену симптомдары.	Симптоматикалық ем.
2) Қуықтың 48 сағат немесе одан да көп уақытқа созылатын тітіркену симптомдары.	БЦЖ-медак енгізуді тоқтату және хинолондармен емдеуді бастау. Егер 10 күндік емдеуден кейін симптомдар толығымен жойылмаса, изониазид* 3 ай бойы тағайындалуы керек. Туберкулезге қарсы ем жүргізілген жағдайда БЦЖ-медакпен емдеу міндетті түрде тоқтатылуы тиіс.
3) Несеп шығару жолдарының қатарлас бактериялық инфекциясы.	БЦЖ-медак енгізуді несеп талдауы қалыпқа келгенше және антибиотикалық ем аяқталғанға дейін кейінге қалдыру.
4) Несеп-жыныстық жүйенің басқа жағымсыз реакциялары: симптоматикалық гранулематозды простатит, эпидидимит және орхит, уретралық обструкция және бүйрек абсцесі.	БЦЖ-медакпен емді тоқтату. Ауырлығына байланысты 3-тен 6 айға дейін изониазид* және рифампицин тағайындау. Туберкулезге қарсы ем жүргізілген жағдайда БЦЖ-медакты енгізу міндетті түрде тоқтатылуы тиіс.
5) 38.5 °C-ден төмен, 48 сағаттан аз уақытқа созылатын қызба.	Парацетамолмен симптоматикалық емдеу.

6) Тері бөртпелері, артралгия немесе артрит, Рейтер синдромы.	БЦЖ-медакпен емді тоқтату. Дәрігер-инфекционистпен кеңесу қажет. Антигистаминдік немесе қабынуға қарсы стероидты емес препараттарды тағайындау. Иммундық жанамаласқан реакция жағдайында глюкокортикоидтармен ем мүмкіндігін қарастырған жөн. Әсері болмаған жағдайда изониазидті* 3 айға тағайындау. Туберкулезге қарсы ем жүргізілген жағдайда БЦЖ-медакпен емдеу міндетті түрде тоқтатылуы тиіс.
7) Сепсистік шок белгілерінсіз БЦЖ-ға жүйелі реакция / инфекция**.	БЦЖ-медакпен емдеуді тоқтату міндетті. Дәрігер-инфекционистпен кеңесу мақсаттылығы туралы мәселені қарастыру. Туберкулезге қарсы үш препараттың* біріктірілімін 6 айға және кортикостероидтармен төмендозалы ем тағайындау.
8) Сепсистік шок белгілерімен көрінетін жүйелі БЦЖ реакциясы/инфекциясы.	БЦЖ-медакты енгізуді тоқтату міндетті. Тез әсер ететін кортикостероидтардың жоғары дозаларымен біріктірілімде туберкулезге қарсы үш препараттың* біріктірілімін тағайындау. Дәрігер-инфекционисттің кеңесі.

* Назар аударыңыз: БЦЖ бактериялары пиразинамидті қоспағанда, туберкулезге қарсы қазіргі уақытта қолданылатын барлық препараттарға сезімтал. Егер туберкулезге қарсы үш препараттың біріктірілімі қажет болса, изониазидті, рифампицинді және этамбутолды қолдану ұсынылады.

** анықтамасын жоғарыдан қараңыз

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар

ДП «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге жағымсыз реакциялар туралы хабарламалар жинаудың ұлттық жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеу кеңесі беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9. Артық дозалану

Артық дозалануы екіталай, өйткені БЦЖ-медактың бір құтысы препараттың бір реттік дозасына сәйкес келеді. Артық дозаланудың сипатталған жағымсыз әсерлерден басқа кез келген басқа симптомдарға әкелуі мүмкін екенін көрсететін деректер жоқ.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Иммуностимуляторлар. Иммуностимуляторлар. Басқа иммуностимуляторлар. БЦЖ вакцинасы.

АТХ коды L03AX03

БЦЖ-медак *Mycobacterium bovis*, RIVM штамынан алынған инфекциялық әлеуеті төмен Кальметт-Герен бациллаларынан тұратын суспензия дайындауға арналған лиофилизат болып табылады.

Әсер ету механизмі және фармакодинамикалық әсерлері

БЦЖ иммундық жүйені стимуляциялайды және ісікке қарсы белсенділігі бар. Зерттеу деректері БЦЖ иммундық жүйенің жасушаларын қамтитын бірнеше әсер ету механизмдері бар бейспецификалы иммуностимулятор ретінде әсер ететінін көрсетеді. БЦЖ көкбауырға стимуляциялаушы әсер етеді, көкбауыр макрофагтарының белсенділігін арттырып, табиғи жендет жасушаларды белсендіреді. БЦЖ-ны қуық ішіне енгізу гранулоциттер, моноциттер/макрофагтар және Т-лимфоциттер санының көбеюіне ықпал етеді, бұл иммундық жүйенің жергілікті активациялануының көрсеткіші болып табылады. Сондай-ақ, ИЛ1 (интерлейкин 1), ИЛ2, ИЛ6 және ИФ α (Альфа ісік некрозының факторы) цитокиндерінің саны артады.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Бактериялардың көпшілігі қуық ішіне енгізгеннен кейін алғашқы сағат ішінде несеппен шығарылады. Микобактериялар зақымдалмаған уротелиальді жақтау арқылы өтуі мүмкін бе белгісіз. 16 айдан астам уақыт бойы БЦЖ-бактериялардың персистерленуі туралы жеке хабарламалар бар (4.4 бөлімін қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

RIVM БЦЖ штамы уытты, иммуностимуляциялық қасиеттерге, сондай-ақ жануарлардың әртүрлі түрлеріндегі ісікке қарсы белсенділікке сыналды.

БЦЖ жоғары дозалары тышқандарда салмақ қосуды баяулатты, сондай-ақ бауыр тарапынан бұзылулар тудырды. Вена ішіне енгізу кезінде үй қояндарында пирогендік әсер байқалды. Теңіз шошқаларына қайталама инстиляцияларда қуық қабырғасында қабыну реакциялары дамыды. Жоғары дозаларды енгізгеннен кейін жағымсыз жанама әсерлері ретінде бауыр мен өкпенің гранулематозды зақымданулары байқалды. Иттерге қуық ішіне енгізу кезінде уротелийдің шамалы механикалық зақымдануы байқалды, бірақ субуротелиальді стромада белсенді қабыну белгілері болмады.

Репродуктивтік функцияға мутагендігіне, канцерогендігіне және уытты әсеріне зерттеу жүргізілген жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Лиофилизат: полигелин, сусыз глюкоза, полисорбат 80

Еріткіш: натрий хлориді, инъекцияға арналған су

6.2. Үйлесімсіздік

БЦЖ-медак гипотониялық және гипертониялық ерітінділермен үйлеспейді.

6.3. Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сұйылтқаннан кейін тез арада пайдалану керек.

6.4. Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Жарықтан қорғалған жерде 2°C – 8°C температурада. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы

Препараттың қаптамасы

Препарат «flip-off» алғашқы ашылуы бақыланатын, диаметрі 20 мм алюминий тығынмен қаусырылған және диаметрі 20 мм силикондалған бутыл тығынмен тығындалған (жоғары тұтқыр силикон майымен қапталған), сыйымдылығы 25 мл I типті түссіз шыны құтыларға салынады. Құтыны жеке картон қорапшаға салады. Картон қорапшаны еріткішпен, катетермен және медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салады.

Еріткіш қаптамасы

50 мл еріткішті қуық ішіне енгізуге арналған суспензия дайындау үшін полиэтилен контейнерлерге салады. Контейнердің бір жағынан - құтыға арналған поливинилхлоридті жалғайтын бөлігі, екінші жағынан - конус формалы катетерді жалғауға арналған поливинилхлоридті құрал (коннектор). 1 контейнерден полиэтилен вакуумды қаптамаға салынады.

Режеңке ұштығы бар 1 полиэтилен катетерден стерильді полиэтилен/қағаз қаптамаға салынады.

Еріткіші бар бір контейнерден препаратпен, катетермен, медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Кез келген пайдаланылмаған дәрілік препаратты немесе қалдықтарын емдеу мекемесінде бекітілген ережелерге сәйкес утилизациялау керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

медак ГмбХ, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

Тел.: +49 4103 8006 0

Факс: +49 4103 8006 100

e-mail: contact@medac.de

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«медак фарма» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Алматы қ-сы, 050060, Гагарин даңғ. 309, 55-кеңсе, телефон, факс: +7 727 3912706, e-mail: info_kaz@medac.de

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-БП-5№015766

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕУ (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ

Бастапқы тіркеу күні: 15.10.2004

Тіркеу (қайта тіркеу) соңғы расталған күн: 23.04.2021

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді <http://www.ndda.kz>