

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SIILTIBCY (0,5 micrograme + 0,5 micrograme)/ml soluție injectabilă
Antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 și rCFP-10)

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O doză (0,1 ml) conține 0,05 micrograme de rdESAT-6* și 0,05 micrograme de rCFP-10**.

*Dimer recombinant din sușa antigenică secretorie din *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Proteină recombinantă din filtrat de cultură proteică de *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Produs în celule de *Lactococcus lactis*

Flacon multidoză.

Un flacon (1 ml) conține 10 doze de 0,1 ml.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare doză (0,1 ml) conține 0,011 mg de polisorbat 20.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede, incoloră spre galben-pal, cu un pH de 7,2-7,6.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SIILTIBCY este indicat ca un test diagnostic pentru detectarea infecției cu *Mycobacterium tuberculosis*, dar și a bolii, la adulți și copii cu vârste de 28 de zile sau mai mari.

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este de 0,1 ml de SIILTIBCY.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Există date limitate privind siguranța și eficacitatea SIILTIBCY la persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu este necesară ajustarea dozei pentru această grupă de vârstă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea SIILTIBCY la nou-născuții cu vârsta sub 28 de zile nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

SIILTIBCY trebuie să fie pregătit și administrat prin injecție intradermică de către profesioniști din domeniul sănătății experimentați în tehnica Mantoux. Medicamentul trebuie administrat după o igienă adecvată a mâinilor și utilizând tehnica aseptică, după cum urmează:

- Extrageți 0,1 ml de SIILTIBCY utilizând o seringă de 1 ml cu ac cu tăiș scurt. Înainte de a extrage SIILTIBCY din flaconul multidoză, eliminați tot aerul din seringă. Dacă flaconul a fost deja deschis, tamponați-l cu un tampon cu alcool și lăsați-l să se usuce înainte de utilizare.
- Administrați 0,1 ml de SIILTIBCY intradermic în treimea mijlocie a antebrațului, utilizând tehnica Mantoux. Apoi, strângeți ușor pielea și țineți acul aproape paralel cu suprafața pielii cu tăișul în sus. Introduceți vârful acului în stratul superficial al dermei. Asigurați-vă că acul este vizibil prin piele în timpul injectării. Nu efectuați testul în zone cu cicatrici, erupții cutanate, arsuri sau tatuaje.
- Injectați ușor cei 0,1 ml din soluția extrasă. Va apărea o mică papulă albicioasă cu diametru de 8-10 milimetri (mm), care ar trebui să dispară după aproximativ 10 minute. Dacă papula nu apare, administrați o nouă injecție de 0,1 ml de SIILTIBCY la celălalt braț sau la același braț la o distanță de cel puțin 4 cm de locul primei injectări.

Evaluarea reacției

SIILTIBCY injectat intradermic poate provoca o indurație la locul injectării. Indurația poate fi observată ca o suprafață ridicată cu margini bine definite la locul injectării și în jurul acestuia. Deși indurația poate fi însoțită și de un eritem, numai indurația trebuie măsurată.

Indurația se măsoară după 48 sau 72 de ore de la injecție de către un profesionist instruit din domeniul sănătății. Măsurați cu o riglă diametrul indurației, transversal față de axul lung al antebrațului. Pentru ușurința măsurării, se recomandă utilizarea unei rigle flexibile (sau care se îndoaie ușor).

În mod normal, indurația și eritemul vor scădea după 4 zile și vor dispărea în 28 de zile de la administrarea injecției.

Interpretare

O indurație ≥ 5 mm este considerată un rezultat pozitiv al testului, care indică o infectare cu *Mycobacterium tuberculosis*.

Interpretarea rezultatului testului cutanat trebuie să țină cont de contextul specific de utilizare și evaluare a riscurilor, și poate fi completat cu o radiografie și alte evaluări de diagnostic.

Efectuarea unui test înainte de 6 sau 8 săptămâni de la expunerea la *Mycobacterium tuberculosis* poate conduce la un test fals-negativ.

Riscul unor rezultate fals-pozitive poate crește dacă SIILTIBCY este repetat în decurs de 6 săptămâni. Așadar, trebuie păstrat un interval de cel puțin 6 săptămâni între testele cutanate pentru depistarea

tuberculozei. Acest lucru poate fi relevant pentru persoanele care fac parte dintr-un program de screening cum sunt profesioniștii din domeniul sănătății și contactele cazurilor active de tuberculoză (de exemplu, contact index).

Similar tuturor testelor diagnostice, sunt posibile rezultate fals-negative (vezi pct. 5.1 pentru detalii suplimentare). Dacă rezultatul testului este negativ, dar suspiciunea clinică este mare, trebuie efectuate alte examinări suplimentare.

Rezultatele testelor nu sunt influențate de vaccinările anterioare cu bacilul Calmette-Guérin (BCG).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la *Lactococcus lactis*.

Reacție locală sau sistemică severă la alte produse derivate din *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Recomandări generale

Anafilaxie

Ca urmare a administrării SIILTIBCY este posibil să apară reacții anafilactice sau alte tipuri de reacții alergice. În timpul administrării testului trebuie să fie disponibil întotdeauna echipament pentru abordarea terapeutică a unor astfel de reacții. Se recomandă supravegherea atentă timp de cel puțin 15 minute după administrarea testului.

Calea de administrare

Utilizarea tehnicii Mantoux este esențială pentru obținerea unor rezultate sigure atunci când se administrează SIILTIBCY, prin urmare evitați injecția subcutanată sau intramusculară.

Grupe speciale de pacienți

Reacția la SIILTIBCY poate fi scăzută sau poate da un rezultat fals-negativ la persoane imunodeprimate, inclusiv la cei cărora li se administrează terapie imunosupresoare, și la persoanele pozitive pentru virusul imunodeficienței umane (HIV) dacă numărul celulelor derivate din timus (celulele T) din clusterul de diferențiere 4 pozitiv (CD4+) este < 100 celule T/mm³. Un rezultat pozitiv indică o infectare cu *Mycobacterium tuberculosis* indiferent de numărul de celule T CD4+.

Poate exista un risc mai mare de rezultate fals-negative în rândul vârstnicilor din cauza imunosenescenței legate de vârstă.

Expunerea anterioară la micobacterii nontuberculoase

SIILTIBCY nu identifică subiecții care au fost expuși anterior la micobacterii nontuberculoase, precum nici pe cei cărora le-a fost administrat vaccin sau terapie cu BCG și pentru care utilizarea în acest scop nu este justificată.

Diagnosticarea tuberculozei active

SIILTIBCY nu poate fi folosit ca test de sine stătător pentru diagnosticarea tuberculozei active. În plus, trebuie luate în considerație evaluarea riscurilor, radiografia și alte evaluări diagnostice pentru persoanele suspecte de a prezenta tuberculoză activă.

Excipienți

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 0,011 mg de polisorbitat 20 per fiecare doză, echivalent cu 0,11 mg/ml. Polisorbitații pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Similar altor teste cutanate pentru *Mycobacterium tuberculosis*, reactivitatea la SIILTIBCY poate fi diminuată la persoanele cărora li se administrează corticosteroizi sau agenți imunosupresivi.

O reactivitate redusă se poate observa atunci când SIILTIBCY este utilizat după vaccinarea cu vaccinuri vii (de exemplu, vaccinuri împotriva rujeolei, a oreionului și a rubeolei). Această reactivitate redusă poate determina rezultate fals-negative. Prin urmare, SIILTIBCY trebuie utilizat fie înainte, fie în același timp cu vaccinările, sau trebuie amânat timp de 4 săptămâni după vaccinare.

Indiferent de utilizarea concomitentă cu alte medicamente, un rezultat pozitiv indică infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea SIILTIBCY la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu se anticipează apariția de efecte în timpul sarcinii, deoarece expunerea sistemică la SIILTIBCY este neglijabilă. SIILTIBCY poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la SIILTIBCY a femeilor care alăptează este neglijabilă. Testul cutanat poate fi realizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost realizate studii la animale privind efectele SIILTIBCY asupra fertilității. Ținând cont de expunerea sistemică neglijabilă a SIILTIBCY la om, nu se anticipează apariția de efecte asupra fertilității la subiecții de sex masculin sau feminin.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

SIILTIBCY nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță prezentat mai jos se bazează pe date obținute din 7 studii clinice (TESEC-01 până la TESEC-07), unde SIILTIBCY a fost administrat la 2 960 de subiecți eligibili (cu vârste între 32 de zile și 76 de ani) (Tabelul 1).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost pruritul la locul injectării. (20%), durere la locul injectării (8%) și hematom la locul injectării (6%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate sunt enumerate în conformitate cu următoarea frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Reacțiile adverse la medicament (RAM) sunt clasificate prin sistemul de clasificare pe aparate, sisteme și organe (ASO) al MedDRA. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse raportate cu SIILTIBCY (date combinate pentru sugari, copii, adolescenți și adulți)

Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Limfadenopatie
	Rare	Limfadenită
		Eozinofilie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeală
	Rare	Disconfort la nivelul capului
		Parestezie
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Diaree
		Greață
	Rare	Vărsături
Tulburări hepatobiliare	Rare	Hepatită
		Icter
		Transaminaze crescute
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție pe piele
		Prurit
	Rare	Transpirații nocturne
		Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Durere la extremități
	Rare	Mialgie
		Artrită

Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Prurit la locul injectării
	Frecvente	Hematom la locul injectării
		Vezicule la locul injectării
		Indurație la locul injectării [#]
		Umflare la locul injectării
		Durere la locul injectării
		Erupție cutanată la locul injectării
		Eritem la locul injectării
	Mai puțin frecvente	Ulcer la locul injectării
		Hemoragie la locul injectării
		Pirexie
		Stare generală de rău
		Fatigabilitate
		Decolorare la locul injectării
		Durere
		Sindrom pseudogripal
	Rare	Durere axilară
		Inflamație la locul injectării
		Urticarie la locul injectării
		Nodul la locul injectării
		Papulă la locul injectării
		Frisoane
		Hipoestezie la locul injectării

#: Consultați „Descrierea reacțiilor adverse selectate” pentru mai multe detalii.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții la locul injectării

Reacțiile ușoare la locul injectării au fost frecvente și au inclus prurit, durere, hematom, erupție cutanată, vezicule, indurație, eritem și edem. Indurația și eritemul sunt reacții așteptate la indivizii infectați cu *Mycobacterium tuberculosis*. Cazurile cu indurație mai mare de 50 mm și eritem mai mare de 80 mm sunt mai puțin frecvente. Reacțiile la locul injectării au fost în general tranzitorii și, de obicei, au scăzut în severitate în decurs de 4 zile și au dispărut în decurs de 28 de zile.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu status pozitiv HIV la momentul vizitei de selecție au fost incluși în studiile clinice cu SIILTIBCY dacă li s-a administrat terapie antiretrovirală, însă au fost excluși dacă au fost diagnosticați cu sindromul deficienței imune dobândite (SIDA). Pe baza datelor disponibile, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la pacienții cu HIV pozitiv au părut în mare parte asemănătoare cu cele de la populația generală de adulți.

Copii și adolescenți

Evaluarea siguranței la copii și adolescenți se bazează pe datele obținute din 2 studii de fază 3, TESEC-05 și TESEC-06, în care unui total de 723 de pacienți copii cu vârsta între 32 de zile și 17 ani li s-a administrat SIILTIBCY (vezi pct. 5.1). Per total, profilul de siguranță la sugari, copii și al adolescenți a fost asemănător cu cel al adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată, codul ATC: încă nealocat.

Mecanism de acțiune

SIILTIBCY conține două antigene specifice recombinante din *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 și rCFP-10. În caz de infectare cu *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY induce o reacție de hipersensibilitate întârziată mediată de citokine, care sunt eliberate de celulele helper de tip 1 din timus după stimularea de către antigenele specifice incluse în SIILTIBCY.

Această reacție este observată ca o indurație la locul injectării. Indurația atinge maximul său la 48-72 de ore după administrare.

Eficacitate clinică

Eficacitatea diagnostică a SIILTIBCY în identificarea indivizilor infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* a fost evaluată în 3 studii clinice pivot TESEC-05, TESEC-06 și TESEC-07 (Tabelul 2, Tabelul 3) comparativ cu alte teste imunologice diagnostice aprobate pentru tuberculoză, de exemplu testare cutanată cu derivatul proteic purificat din tuberculină de la Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, ulterior cunoscută drept PPD) și QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

Compararea sensibilității și specificității SIILTIBCY cu alte teste diagnostice (QFT și PPD) au fost evaluate într-o analiză *post hoc* pe setul complet de analiză (SCA) în grupul cu tuberculoză confirmată, precum și în grupul negativ de control (Tabelul 2 și Tabelul 3).

TESEC-05

Acest studiu de fază 3 a comparat eficacitatea diagnostică a SIILTIBCY față de QFT, în asociere cu o evaluare în regim dublu-orb, randomizată, cu evaluare separată a SIILTIBCY față de PPD. Obiectivele principale ale studiului au fost evaluarea eficacității SIILTIBCY în funcție de vârstă, statusul HIV și numărul de celule CD4+, și să evalueze siguranța clinică a SIILTIBCY, punând accent pe copii și persoane HIV pozitive. Criteriul final principal de evaluare a fost rata de pozitivitate a testului SIILTIBCY; criteriile finale secundare au fost compararea pozitivității testelor SIILTIBCY, PPD și QFT, precum și sensibilitatea și specificitatea.

Studiul a fost realizat în Africa de Sud, unde tuberculoza este endemică, prevalența infecției cu HIV este ridicată, iar vaccinurile BCG la naștere sunt o practică de rutină.

Au fost înrolați, în total, 1 090 de subiecți eligibili, dintre care 1 190 erau suspecti de cazuri de tuberculoză (de la 0 la 65 de ani). Două sute nouăzeci și nouă de subiecți eligibili (25,1%) erau pozitivi la HIV și 882 (74,1%) erau vaccinați cu BCG. Vârsta medie (abatere standard [AS]) a tuturor subiecților eligibili era de 22,5 (18,3) ani cu un interval de la 1 lună la 65 de ani. Distribuția pe sexe era apropiată de 50% (femei 49,5% față de bărbați 50,5%). Populația de control negativ (n = 100) a cuprins copii cu vârste de la 5 ani la 11 ani, fără niciun contact cunoscut cu persoane infectate cu *Mycobacterium tuberculosis* și fără niciun semn de simptome de tuberculoză.

Subiecții eligibili au fost randomizați în vederea administrării unei duble injectări cu SIILTIBCY și PPD în oricare antebraț (ambele brațe ale subiectului); au fost colectate probe de sânge pentru analizele QFT înainte de administrarea testelor de piele, și au fost comparate ratele de pozitivitate.

TESEC-06

Acest studiu de fază 3, în regim dublu-orb, randomizat, cu administrare în ambele brațe ale subiectului, realizat în 13 centre din Spania, a comparat performanța de diagnosticare a SIILTIBCY cu QFT în 4 grupuri de risc (control negativ, contacte ocazionale, contacte apropiate și controale pozitive). Principalul obiectiv a fost acela de a stabili dacă se poate observa o tendință în pozitivitatea testului SIILTIBCY cu un risc crescut de infecție cu *Mycobacterium tuberculosis* (de exemplu, de la controale negative la contactele ocazionale la contactele apropiate). Concluziile secundare au fost comparații între pozitivitatea, sensibilitatea și specificitatea testelor SIILTIBCY, QFT și PPD.

Nouă sute șaptezeci și nouă dintre subiecții eligibili (cu vârste cuprinse între 0 și 76 de ani) au fost înrolați, dintre care 263 erau controale negative, 299 contacte ocazionale, 316 contacte apropiate și 101 pacienți cu tuberculoză. Vârsta medie (AS) a tuturor subiecților eligibili înrolați a fost de 30,6 (14,5) ani. Per total, 53,5% dintre subiecți au fost femei și 46,5% bărbați. Dintre toți cei înrolați, 366 (37,4%) erau vaccinați cu BCG. Toți subiecții din grupurile de contacte ocazionale și apropiate și din grupurile de control pozitiv au efectuat o dublă injectare cu SIILTIBCY și PPD. În grupul de control negativ, 213 subiecți au efectuat dublă injectare cu SIILTIBCY și PPD în brațe diferite, iar unui subgrup de 50 de subiecți i s-a administrat doar SIILTIBCY, cu scopul de a explora dacă răspunsurile la SIILTIBCY erau afectate de administrarea concomitentă cu PPD. Testarea QFT a fost planificată pentru toți subiecții cu vârstă de 5 ani sau mai mari, înainte de administrarea testelor cutanate, cu scopul de a evita posibile răspunsuri la rapel.

TESEC-07

Acesta a fost un studiu clinic de fază 2/3, în regim dublu-orb, randomizat, controlat, la adulți nou diagnosticați cu tuberculoză pulmonară activă (TBP) și aflați în tratament pentru < 2 săptămâni, realizat la 7 centre din Africa de Sud. Obiectivele principale ale studiului au fost să investigheze și să compare mărimea indurației de la SIILTIBCY și PPD atunci când erau injectate individual sau concomitent în brațe separate, și de a stabili dacă injectarea concomitentă cu SIILTIBCY și PPD influențează sensibilitatea testelor. Obiectivul secundar al studiului a fost să compare ratele de pozitivitate (sensibilitate) ale SIILTIBCY cu cele ale PPD și QFT.

Patru sute cincizeci și șase de adulți eligibili (cu vârste între 18 și 67 de ani) au fost înrolați și randomizați în 1 din 3 grupe de tratament, cărora li s-a administrat SIILTIBCY (n = 1 534), PPD (n = 149) sau SIILTIBCY și PPD (n = 153) în oricare antebraț. Probele pentru testările cu QFT au fost colectate înainte de administrarea testelor cutanate.

În populația FAS, vârsta medie (AS) a fost 37,2 (12,7) ani în grupul cu SIILTIBCY, 36,3 (11,8) ani pentru PPD și 35,3 (11,5) ani pentru grupul cu SIILTIBCY și PPD. Per total, 64,3% dintre subiecți au fost bărbați, iar 35,7% femei.

Tabelul 2: Analiza sensibilității – studii clinice individuale TESEC-05/-06/-07 (populația FAS cu tuberculoză confirmată)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Diferență în sensibilitate, % (Î 95%)	
Studiu clinic	n	Sensibilitate, % (Î 95%)	n	Sensibilitate, % (Î 95%)	n	Sensibilitate, % (Î 95%)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	75	72,0 (61,8; 82,2)	70	58,6 (47,0; 70,1)	75	77,3 (67,9; 86,8)	13,4 (-3,3; 30,2)	-5,3 (-20,6; 9,9)
TESEC-06	100	68,0 (58,9; 77,1)	101	81,2 (73,6; 88,8)	100	81,0 (73,3; 88,7)	-13,2 (-26,1; -0,3)	-13,0 (-25,9; -0,1)
TESEC-07	305	78,0 (73,4; 82,7)	446	69,5 (65,2; 73,8)	303	87,1 (83,4; 90,9)	8,5 (1,9; 15,1)	-9,1 (-15,4; -2,8)

Abrevieri: BCG = bacilul Calmette-Guérin; Î = interval de încredere; FAS = set de analiză complet; HIV = virusul imunodeficienței umane; mm = milimetri; n = numărul de subiecți din populație cu un rezultat la test; PPD = derivat proteic RT 23 SSI purificat din tuberculină; QFT = testul QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. Analiza sensibilității a fost realizată *post hoc*. Procentele au fost calculate folosind n ca numitor. Rezultatul testului de diagnostic SIILTIBCY a folosit un prag ≥ 5 mm. Rezultatul testului de diagnostic PPD a folosit un prag ≥ 15 mm pentru subiecții negativi la HIV și 5 mm la subiecții vaccinați cu BCG. Rezultatul testului de diagnostic QFT s-a bazat pe algoritmul producătorului. Valorile nedeterminate QFT au fost încorporate în analiză ca „non-pozitive” sau „non-negative”, în funcție de sensibilitatea sau specificitatea cu care s-a calculat QFT. Subiecții suspecți de tuberculoză nu au fost luați în considerare în calcularea sensibilității.

Tabelul 3: Analiza specificității – studii clinice individuale TESEC-05/-06 (populația FAS fără tuberculoză)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Diferență în specificitate, % (Î 95%)	
Studiu clinic	n	Specificitate, % (Î 95%)	n	Specificitate, % (Î 95%)	n	Specificitate, % (Î 95%)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	100	83,0 (75,6; 90,4)	98	71,4 (62,5; 80,4)	100	85,0 (78,0; 92,0)	11,6 (-1,0; 24,2)	-2,0 (-13,2; 9,2)
TESEC-06	263	96,6 (94,4; 98,8)	263	96,2 (93,9; 98,5)	213	93,4 (90,1; 96,8)	0,4 (-3,2; 3,9)	3,2 (-1,3; 7,6)

Abrevieri: BCG = bacilul Calmette-Guérin; Î = interval de încredere; FAS = set de analiză complet; HIV = virusul imunodeficienței umane; mm = milimetri; n = numărul de subiecți din populație cu un rezultat la test; PPD = derivat proteic RT 23 SSI purificat din tuberculină; QFT = testul QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. Analiza specificității a fost realizată *post hoc*. Procentele au fost calculate folosind n ca numitor. Rezultatul testului de diagnostic SIILTIBCY a folosit un prag ≥ 5 mm. Rezultatul testului de diagnostic PPD a folosit un prag ≥ 15 mm pentru subiecții negativi la HIV și 5 mm la subiecții vaccinați cu BCG. Rezultatul testului de diagnostic QFT s-a bazat pe algoritmul producătorului. Valorile nedeterminate QFT au fost încorporate în analiză ca „non-pozitive” sau „non-negative”, în funcție de sensibilitatea sau specificitatea cu care s-a calculat QFT. Subiecții suspecți de tuberculoză nu au fost luați în considerare în calcularea specificității. Specificitatea nu a fost evaluată în studiul clinic TESEC-07, deoarece studiul a fost realizat la pacienți recent diagnosticați cu tuberculoză activă.

Analiză complementară

A fost realizată o analiză *post hoc* a datelor combinate din 3 studii clinice pivot (TESEC-05, TESEC-06 și TESEC-07) pentru a stabili performanța de diagnostic a SIILTIBCY. Valorile

nedeterminate QFT au fost încorporate în analiză ca „non-pozitive” sau „non-negative”, în funcție de sensibilitatea sau specificitatea cu care s-a calculat QFT. Subiecții suspecți de tuberculoză nu au fost luați în considerare în calcularea sensibilității sau a specificității.

Sensibilitatea

Sensibilitatea a fost evaluată la subiecți cu tuberculoză activă confirmată prin cultură în studiile TESEC-05 și TESEC-07. Sensibilitatea SIILTIBCY (n = 380) a fost 76,8% (Î 95%: 72,6; 81,1) comparativ cu 68,0% (Î 95%: 64,0; 72,0) pentru QFT (n = 516) și 85,2% (Î 95%: 81,6; 88,8) pentru PPD (n = 378). Diferența de sensibilitate în procente a fost de 8,8 (Î 95%: 2,7; 14,9) comparativ cu QFT și -8,3% (Î 95%: -14,2; -2,5) comparativ cu PPD.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Un total de 723 de subiecți copii (cu vârsta de la 32 de zile la 2 ani: 115 subiecți; cu vârsta de la 2 la 4 ani: 156 de subiecți; cu vârsta de la 5 la 11 ani: 312 subiecți; cu vârsta de la 12 la 17 ani: 140 de subiecți) au fost incluși în 2 studii de fază 3, TESEC-05 și TESEC-06, cu scopul de a evalua performanța de diagnostic și siguranța SIILTIBCY la copii și adolescenți. Grupului de copii și adolescenți i s-a administrat aceeași doză de SIILTIBCY ca grupului adult. Indurația a fost măsurată la 2 sau 3 zile după administrarea SIILTIBCY, iar pragul pentru un test pozitiv a fost ≥ 5 mm.

Sensibilitatea și specificitatea SIILTIBCY la diferite grupe de vârstă au fost evaluate în cadrul unei analize *post hoc* a datelor combinate din cele 3 studii clinice pivot (TESEC-05, TESEC-06 și TESEC-07).

La copiii cu vârste între 0 și 10 ani, sensibilitatea SIILTIBCY (n = 5) a fost 80,0% (Î 95%: 44,9; 100,0) comparativ cu 66,7% (Î 95%: 13,3; 100,0) pentru QFT (n = 3) și 60,0% (Î 95%: 17,1; 100,0) pentru PPD (n = 5). La persoanele cu vârste cuprinse între 11 și 25 de ani, sensibilitatea SIILTIBCY (n = 108) a fost 81,5% (Î 95%: 74,2; 88,8) comparativ cu 76,3% (Î 95%: 69,1; 83,5) pentru QFT (n = 135) și 90% (Î 95%: 84,1; 95,9) pentru PPD (n = 100).

La copiii cu vârste între 0 și 10 ani, specificitatea SIILTIBCY (n = 85) a fost 81,2% (Î 95%: 72,9; 89,5) comparativ cu 72,3% (Î 95%: 62,7; 81,9) pentru QFT (n = 83) și 84,7% (Î 95%: 77,1; 92,4) pentru PPD (n = 85). La persoanele cu vârste între 11 și 25 de ani, specificitatea SIILTIBCY (n = 241) a fost 98,3% (Î 95%: 96,7; 100,0) comparativ cu 95,9% (Î 95%: 93,3; 98,4) pentru QFT (n = 241) și 97,4% (Î 95%: 95,1; 99,6) pentru PPD (n = 191).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice. Deoarece SIILTIBCY este administrat intradermic, expunerea este în principal locală și efectul sistemic este foarte puțin așteptat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice privind rdESAT-6 (administrat subcutanat la șobolan și câine) și combinația rdESAT-6 + rCFP-10 (administrată subcutanat la șobolan) nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze acute și repetate. Un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală cu combinația rdESAT-6 + rCFP-10 și 0,5% fenol ca vehicul (inclus în formularea comercială) administrată subcutanat la șobolan, nu a evidențiat toxicitate maternă și nici anomalii embrio-fetale. Doza estimată echivalentă la om la care nu s-au observat efecte la șobolani a fost de 4,64 mcg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (mai mult de 2 700 de ori mai mare decât doza la om) în studiile privind toxicitatea după doze repetate și 6,08 mcg/kg pentru rdESAT-6 + CFP-10 în studiul privind dezvoltarea embrio-fetală (mai mult de 3 500 de ori mai mare decât doza la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat acid disodic dihidrat (E339)
Ortofosfat dihidrogen de potasiu (E340)
Clorură de potasiu (E508)
Clorură de sodiu
Polisorbat 20 (E432)
Fenol
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani.

După prima deschidere

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 28 de zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, medicamentul poate fi păstrat pentru maximum 28 de zile la o temperatură cuprinsă între 2°C și 8°C. Alte perioade și condiții de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vedeți pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml de soluție într-un flacon de sticlă multidoză cu opritor (cauciuc bromobutlic) și un capac detașabil de plastic cu sigiliu de aluminiu. Fiecare flacon conține 10 doze de 0,1 ml.

Mărimi de ambalaj

- 1 flacon multidoză
- Ambalaj multiplu conținând 10 flacoane multidoză (10 ambalaje a câte 1 flacon).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

La externare, pacienții trebuie instruiți să păstreze locul injectării curat. Trebuie evitat gratajul locului injectării, dar în caz de mâncărime, poate fi aplicată o compresă rece.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluția trebuie eliminată dacă sunt observate particule vizibile în suspensie.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germany

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1882/001
EU/1/24/1882/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGICE ACTIVE
ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGICE ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2 Hadapsar
Pune-411 028
India

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13
3712 MA Bilthoven
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la Articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIILTIBCY (0,5 micrograme + 0,5 micrograme)/ml soluție injectabilă
Antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 și rCFP-10)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O doză (0,1 ml) conține:

rdESAT-6: 0,05 micrograme
rCFP-10: 0,05 micrograme

Fiecare flacon (1 ml) conține 10 doze de 0,1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat acid disodic dihidrat, ortofosfat dihidrogen de potasiu, clorură de potasiu, clorură de sodiu, polisorbate 20, fenol, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon multidoză (10 doze de 0,1 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intradermică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, a se păstra la frigider și a se utiliza în maximum 28 de zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1882/001 1 flacon multidoză (10 doze)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml injecție
rdESAT-6/rCFP-10
Administrare intradermică.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml flacon multidoză (10 doze de 0,1 ml)

6. ALTE INFORMAȚII

După deschidere, a se păstra la frigider și a se utiliza în maxim 28 de zile.
Data expirării:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (AMBALAJ MULTIPLU – CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIILTIBCY (0,5 micrograme + 0,5 micrograme)/ml soluție injectabilă
Antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 și rCFP-10)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O doză (0,1 ml) conține:

rdESAT-6: 0,05 micrograme
rCFP-10: 0,05 micrograme

Fiecare flacon (1 ml) conține 10 doze de 0,1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat acid disodic dihidrat, ortofosfat dihidrogen de potasiu, clorură de potasiu, clorură de sodiu, polisorbit 20, fenol, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 10 flacoane multidoză (10 ambalaje a câte 1 flacon).
Fiecare flacon conține 10 doze de 0,1 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intradermică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, a se păstra la frigider și a se utiliza în maximum 28 de zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germany

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) flacoane multidoză (ambalaj multiplu) (100 doze)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU FLACOANE (AMBALAJ MULTIPLU – FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SIILTIBCY (0,5 micrograme + 0,5 micrograme)/ml soluție injectabilă
Antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 și rCFP-10)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

O doză (0,1 ml) conține:

rdESAT-6: 0,05 micrograme
rCFP-10: 0,05 micrograme

Fiecare flacon (1 ml) conține 10 doze de 0,1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Fosfat acid disodic dihidrat, ortofosfat dihidrogen de potasiu, clorură de potasiu, clorură de sodiu, polisorbate 20, fenol, apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon multidoză (10 doze de 0,1 ml).

Componentă a unui ambalaj multiplu, a nu se comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intradermică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și la îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, a se păstra la frigider și a se utiliza în maxim 28 de zile.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germany

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) flacoane multidoză (ambalaj multiplu) (100 doze)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

SIILTIBCY (0,5 micrograme + 0,5 micrograme)/ml soluție injectabilă Antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 și rCFP-10)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest test cutanat deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este SIILTIBCY și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra SIILTIBCY
3. Cum se administrează SIILTIBCY
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SIILTIBCY
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este SIILTIBCY și pentru ce se utilizează

SIILTIBCY este utilizat în scop diagnostic și conține ca substanțe active două proteine specifice tuberculozei (antigene) numite rdESAT-6 și rCFP-10.

SIILTIBCY se injectează în piele (intradermic) pentru a detecta infecția (inclusiv boala) cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* la adulți și copii cu vârsta de 28 de zile și peste.

Pentru interpretarea rezultatelor testului se utilizează și alte proceduri medicale.

Dacă o persoană a fost infectată cu *Mycobacterium tuberculosis*, sistemul său imunitar va răspunde prin producerea de citokine (proteine inflamatoare) care cauzează indurație la locul în care a fost injectat SIILTIBCY, în general după 48-72 de ore de la injectare.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra SIILTIBCY

Nu trebuie să vi se administreze SIILTIBCY

- dacă sunteți alergic la substanțele active din SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă sunteți alergic la *Lactococcus lactis*, o bacterie utilizată la producerea SIILTIBCY.
- dacă ați avut o reacție locală (la nivelul pielii) sau generală (care afectează orice parte a corpului) severă la alte teste cutanate pentru depistarea tuberculozei.

Atenționări și precauții

Înainte de a fi testat cu SIILTIBCY, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- vi s-a efectuat un test cu SIILTIBCY în ultimele 6 săptămâni.

- ați fost vaccinat în ultimele 4 săptămâni cu vaccinuri cu virus viu (cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, a oreionului și a rubeolei).
- luați orice alt medicament (cum sunt corticosteroizi) sau aveți anumite boli care pot influența sistemul imunitar, cum este virusul imunodeficienței umane (HIV).

Deși nu se cunosc cazuri de apariție cu SIILTIBCY, foarte rar, în legătură cu alte teste cutanate pentru tuberculoză au apărut reacții alergice grave (anafilaxie), cum sunt umflarea buzelor, a feței și a gâtului, dificultăți de respirație și urticarie. Spuneți imediat medicului sau asistentei medicale care v-a făcut acest test cutanat sau contactați un medic sau cea mai apropiată unitate de primiri urgențe dacă vă confrunțați cu unul sau mai multe dintre aceste simptome după ce ați fost testat cu SIILTIBCY.

Copii și adolescenți

Nu există atenționări sau precauții suplimentare aplicabile la copii sau adolescenți.

Alte tipuri de micobacterii (bacterii nontuberculoase) și SIILTIBCY

SIILTIBCY nu este potrivit pentru utilizare la identificarea unui contact anterior cu tipuri de micobacterii care nu cauzează tuberculoză sau înainte de vaccinarea cu bacilul Calmette-Guérin.

Sarcina alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului înainte de a vi se efectua testul cutanat.

Nu este de așteptat ca administrarea testului SIILTIBCY în timpul sarcinii și alăptării să aibă un efect dăunător.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

SIILTIBCY nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

SIILTIBCY conține potasiu, sodiu și polisorbitat 20

Acest medicament conține potasiu mai puțin de 1 mmol (39 mg) per doză, adică practic „nu conține potasiu”.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 0,011 mg de polisorbitat 20 per fiecare doză, echivalent cu 0,11 mg/ml.

Polisorbitații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum se administrează SIILTIBCY

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta SIILTIBCY în stratul superior al pielii antebrațului dumneavoastră.

Doza recomandată este de 0,1 ml. Doza este aceeași pentru toate grupele de vârstă.

După injectare, va apărea o papulă (o umflătură pe piele) de 8-10 milimetri în diametru și va rămâne timp de aproximativ 10 minute. Pot să apară înroșire și indurație (întărirea pielii) la locul injectării.

După injectare, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă poate supraveghea cel puțin 15 minute pentru a vă monitoriza pentru apariția semnelor unei reacții alergice.

Trebuie să păstrați curat locul injectării; nu scărpinați locul injectării, iar în caz de mâncărime, puteți aplica o compresă rece.

Pentru citirea testului, trebuie să reveniți după 48 sau 72 de ore la medicul dumneavoastră sau la asistenta medicală pentru a verifica rezultatul. Dacă a apărut înroșire sau indurație, aceasta ar trebui să se reducă în timp.

Informații detaliate despre modul de administrare a SIILTIBCY și evaluarea rezultatului sunt incluse la pct. „Următoarele informații sunt destinate numai cadrelor medicale sau profesioniștilor din domeniul sănătății”.

Testarea cu SIILTIBCY nu este influențată de vaccinările anterioare cu vaccinul împotriva bacilului Calmette-Guérin (BCG).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Deși nu se cunosc cazuri de apariție cu SIILTIBCY, foarte rar în legătură cu alte teste cutanate pentru tuberculoză au apărut reacții alergice grave (anafilaxie), cum sunt umflarea buzelor, a feței și a gâtului, dificultăți de respirație și urticarie. Dacă manifestați vreuna dintre aceste reacții, adresați-vă imediat medicului sau asistentei medicale care v-a administrat testul cutanat, sau contactați cel mai apropiat medic sau unitatea de primiri urgențe.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Prurit (mâncărimi) la locul injectării

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Hematom (vânătași) la locul injectării
- Vezicule (pete) la locul injectării
- Cefalee (durere de cap)
- Indurație (duritate la nivelul pielii) la locul injectării
- Umflătură la locul injectării
- Durere la locul injectării
- Erupecie pe piele la locul injectării
- Eritem (înroșire) la locul injectării

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Limfadenopatie (umflarea ganglionilor limfatici)
- Febră
- Ulcere la locul injectării
- Hemoragie (sângerare) la locul injectării
- Stare generală de rău (stare generală de disconfort, boală sau lipsa stării de bine)
- Amețeață
- Erupecie pe piele
- Prurit (mâncărime)
- Mialgie (dureri musculare)
- Fatigabilitate (oboseală)
- Modificare a culorii pielii (piele decolorată) la locul injectării
- Durere la extremități (mâini, brațe, picioare)
- Durere
- Gastroenterită (inflamație la nivelul stomacului și a intestinelor)
- Diaree
- Sindrom pseudogripal (boală asemănătoare gripei)
- Greață (senzație de rău)

Rare (poate afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Limfadenită (umflarea ganglionilor limfatici)
- Hepatită (inflamarea ficatului)
- Urticarie (porțiuni roșii și umflate ale pielii) în orice parte a corpului
- Durere la nivelul axilei
- Disconfort la nivelul capului
- Frisoane
- Hipoestezie (amorteală la locul injectării)
- Papule (ridicătură la nivelul pielii) la locul injectării
- Urticarie (mâncărime și suprafețe roșii ale pielii) la locul injectării
- Nodul (ganglion umflat) la locul injectării
- Inflamație la locul injectării
- Eozinofilie (creșterea numărului de celule albe din sânge)
- Transpirații nocturne
- Artrită (durere și umflare a articulațiilor)
- Vărsături
- Transaminaze crescute (creșterea valorilor din sânge ale enzimelor ficatului)
- Parestezie (amorteală, furnicături sau înțepături) în orice parte a corpului
- Icter (culoare galbenă a pielii și a ochilor)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse în mod direct prin intermediul sistemului **național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează SIILTIBCY

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe eticheta flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere, flaconul poate fi utilizat în maximum 28 de zile dacă a fost păstrat la frigider (2 °C – 8 °C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține SIILTIBCY

- Substanțele active sunt antigene derivate din *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 și rCFP-10.
O doză (0,1 ml) de SIILTIBCY conține 0,05 micrograme rdESAT-6 și 0,05 micrograme rCFP-10.
- Celelalte componente sunt fosfat acid disodic dihidrat (E339), ortofosfat dihidrogen de potasiu (E340), clorură de potasiu (E508), clorură de sodiu, polisorbitat 20 (E432), fenol, apă pentru soluții injectabile (vezi pct. 2 „SIILTIBCY conține potasiu, sodiu și polisorbitat 20”).

Cum arată SIILTIBCY și conținutul ambalajului

SIILTIBCY soluție injectabilă (injecție) este o soluție limpede, incoloră până la galben-pal. Acest medicament nu trebuie utilizat dacă se observă particule vizibile.

SIILTIBCY este disponibil într-un ambalaj cu 1 flacon din sticlă multidoză, sau în ambalaj multiplu care conține 10 flacoane din sticlă multidoză (10 ambalaje a câte 1 flacon), fiecare conținând 1 ml.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

Fabricantul

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9-13
3712 MA Bilthoven
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății

SIILTIBCY trebuie să fie pregătit și administrat prin injecție intradermică de către profesioniști din domeniul sănătății experimentați în tehnica Mantoux. Medicamentul trebuie administrat după o igienă adecvată a mâinilor și utilizând tehnica aseptică, după cum urmează:

- Extrageți 0,1 ml de SIILTIBCY utilizând o seringă de 1 ml cu ac cu tăiș scurt. Înainte de a extrage SIILTIBCY din flaconul multidoză, eliminați tot aerul din seringă. Dacă flaconul a fost deja deschis, tamponați-l cu un tampon de alcool și lăsați-l să se usuce înainte de utilizare.
- Administrați 0,1 ml de SIILTIBCY intradermic în treimea mijlocie a antebrațului, utilizând tehnica Mantoux. Apoi, strângeți ușor pielea și țineți acul aproape paralel cu suprafața pielii cu tăișul în sus. Introduceți vârfului acului în stratul superficial al dermei. Asigurați-vă că acul este vizibil prin piele în timpul injectării. Nu efectuați testul în zone cu cicatrici, erupții cutanate, arsuri sau tatuaje.
- Injectați ușor cei 0,1 ml din soluția extrasă. Va apărea o mică papulă albicioasă cu diametru de 8-10 milimetri (mm), care ar trebui să dispară după aproximativ 10 minute. Dacă papula nu apare, administrați o nouă injecție de 0,1 ml de SIILTIBCY în celălalt braț sau la același braț la o distanță de cel puțin 4 cm de locul primei injectări.

Se recomandă o supraveghere atentă a subiectului timp de cel puțin 15 minute după efectuarea testului.

Evaluarea reacției

SIILTIBCY injectat intradermic poate provoca o indurație la locul injectării. Indurația poate fi observată ca o suprafață ridicată cu margini bine definite la locul injectării și în jurul acestuia. Deși indurația poate fi însoțită și de un eritem, numai indurația trebuie măsurată.

Indurația se măsoară după 48 sau 72 de ore de la injecție de către un profesionist în domeniul sănătății cu experiență. Măsurați cu o riglă diametrul indurației, transversal față de axul lung al antebrațului. Pentru ușurința măsurării, se recomandă utilizarea unei rigle flexibile (sau care se îndoaie ușor).

În mod normal, indurația și eritemul vor scădea după 4 zile și vor dispărea în 28 de zile de la administrarea injecției.

Interpretare

O indurație ≥ 5 mm este considerată un rezultat pozitiv al testului, care indică o infectare cu *Mycobacterium tuberculosis*.