

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIILTIBCY (0,5 микрограма + 0,5 микрограма)/ml инжекционен разтвор
Антигени на *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 и rCFP-10)

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една доза (0,1 ml) съдържа 0,05 микрограма rdESAT-6* и 0,05 микрограма rCFP-10**.

*Рекомбинантен димер на мишена на ранен секреторен антиген (*early secretory antigenic target*¹) на *Mycobacterium tuberculosis*

**Рекомбинантен протеин на *Mycobacterium tuberculosis*¹, получен от културален филтрат

¹Произвежда се в клетки на *Lactococcus lactis*

Многодозов флакон.

Един флакон (1 ml) съдържа 10 дози по 0,1 ml.

Помощно вещество с известно действие

Всяка доза (0,1 ml) съдържа 0,011 mg полисорбат 20.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор, с pH 7,2 – 7,6.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SIILTIBCY е показан като диагностично средство за откриване на инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*, включително заболяване, при възрастни и деца на възраст 28 дни или повече.

Този лекарствен продукт е предназначен само за диагностични цели.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата е 0,1 ml SIILTIBCY.

Специални популации

Старческа възраст

Съществуват само ограничени данни за безопасността и ефикасността на SIILTIBCY при лица на възраст на 65 и повече години. Не е необходимо коригиране на дозата при тази популация.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на SIILTIBCY при новородени на възраст под 28 дни не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

SIILTIBCY трябва да се подготвя и прилага чрез интрадермално инжектиране от здравни специалисти, обучени за техниката Mantoux. Лекарственият продукт трябва да се прилага при спазване на подходяща хигиена на ръцете и използване на асептична техника, както следва:

- Изтеглете 0,1 ml SIILTIBCY с помощта на спринцовка от 1 ml с игла с късо скосяване. Преди да изтеглите SIILTIBCY от многодозовия флакон, изгонете въздуха от спринцовката. Ако флаконът вече е бил отворен, почистете го с тампон, напоен със спирт и го оставете да изсъхне преди употреба.
- Приложете 0,1 ml SIILTIBCY интрадермално в средната трета част на предмишницата, като използвате техниката на Mantoux. Това означава да разтегнете леко кожата с пръстите на едната ръка и с другата ръка да държите иглата почти успоредно на повърхността на кожата със скосяването нагоре. Вкарайте върха на иглата в повърхностния слой на дермата. Уверете се, че иглата се вижда през епидермиса по време на инжектирането. Не правете теста в области с белези, обриви, изгаряния или татуировки.
- Инжектирайте бавно изтегления 0,1 ml разтвор. Ще се появи малка белезникава папула с диаметър 8-10 милиметра (mm), която трябва да изчезне след около 10 минути. Ако папула не се появи, повторно инжектирайте 0,1 ml SIILTIBCY на другата ръка или на същата ръка на разстояние най-малко 4 cm от мястото на първото инжектиране.

Оценка на реакцията

Интрадермално инжектираният SIILTIBCY може да предизвика индурация на мястото на инжектиране. Индурацията може да се види като повдигната област с ясно очертан ръб на и около мястото на инжектиране. Въпреки че индурацията може да бъде придружена от еритем, трябва да се измерва само индурацията.

Индурацията се измерва 48 до 72 часа след инжектирането от обучен медицински специалист. Измерете диаметъра на индурацията напречно на дългата ос на предмишницата с линейка. За да се улесни измерването, се препоръчва гъвкава (или лесно огъваща се) линейка.

Обикновено индурацията и еритемът намаляват след 4 дни и изчезват в рамките на 28 дни след инжектирането.

Интерпретиране

Индурация с размер ≥ 5 mm се счита за положителен резултат от теста, което показва инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*.

При интерпретирането на резултатите от кожните тестове трябва да се има предвид специфичният контекст на употребата им и оценката на риска, тестът може да бъде допълнен с рентгенография и други диагностични оценки.

Извършването на тест преди 6 до 8 седмици от експозицията на *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до фалшиво отрицателен резултат.

Рискът от фалшиво положителни резултати от теста може да се увеличи, ако SIILTIBCY се повтори в рамките на 6 седмици. Поради това между повторните кожни тестове за туберкулоза трябва да се спазва интервал от поне 6 седмици. Това може да се отнася за лица, участващи в скринингова програма, като например медицински специалисти и контактни лица на активни случаи на туберкулоза (т.е. индексен случай).

Както при всеки диагностичен инструмент, възможни са фалшиво отрицателни резултати (за повече информация вж. точка 5.1). Ако резултатът от теста е отрицателен, но клиничното подозрение е голямо, трябва да се извършат допълнителни изследвания.

Резултатите от теста не се влияят от предишна ваксинация с *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Свръхчувствителност към *Lactococcus lactis*.

Тежка локална или системна реакция към други продукти, получени от *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Анафилаксия

След приложение на SIILTIBCY са възможни анафилактични или други алергични реакции. По време на провеждането на теста винаги трябва да е налице подходящо оборудване за справяне с такива реакции. Препоръчва се внимателно наблюдение в продължение на поне 15 минути след провеждане на теста.

Начин на приложение

Спазването на техниката на Mantoux при приложението на SIILTIBCY е от съществено значение за получаването на надеждни резултати, затова избягвайте подкожно или интрамускулно инжектиране.

Специални популации

Реактивността към SIILTIBCY може да бъде по-ниска или да даде фалшиво отрицателни резултати при имунокомпрометирани лица, включително такива, които получават имunosупресивна терапия, и лица, положителни за човешки имунодефицитен вирус (HIV), ако броят на положителните за клъстер на диференциация 4 (CD4+) тимусни клетки (Т-клетки) е < 100 Т-клетки/ mm^3 . Положителният резултат от теста показва инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*, независимо от броя на CD4+ Т-клетките.

Възможно е да има повишен риск от фалшиво отрицателни резултати при популацията в старческа възраст поради настъпване на имуносенсибилизация с възрастта.

Предишна експозиция на нетуберкулозни микобактерии

SIILTIBCY не може да идентифицира лица с предишна експозиция на нетуберкулозни микобактерии, както и такива, които са получили ваксина или терапия с *Bacillus Calmette-Guérin*, затова използването му за тази цел не е подходящо.

Диагностика на активна туберкулоза

SIILTIBCY не може да се използва като самостоятелен инструмент за диагностициране на активна туберкулоза. Освен това при лица, за които има съмнение, че имат активна туберкулоза, трябва да се обмисли оценка на риска, рентгенография и други диагностични оценки.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа 0,011 mg полисорбат 20 във всяка доза, които са еквивалентни на 0,11 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Подобно на други кожни тестове за *Mycobacterium tuberculosis*, реактивността към SIILTIBCY може да бъде намалена при лица, които получават кортикостероиди или имunosупресивни средства.

Намалена реактивност може да се наблюдава, когато SIILTIBCY се използва след ваксинация с живи ваксини (напр. ваксини срещу морбили, паротит и рубеола). Тази намалена реактивност може да доведе до фалшиво отрицателни реакции. Поради това SIILTIBCY трябва да се прилага преди или едновременно с ваксинацията или да се отложи за 4 седмици след ваксинацията.

Независимо от съпътстващата употреба на други лекарствени продукти, положителният резултат от теста показва инфекция с *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на SIILTIBCY при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Не се очакват ефекти по време на бременност, тъй като системната експозиция на SIILTIBCY е незначителна. SIILTIBCY може да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмените новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на кърмачката на SIILTIBCY е незначителна. Кожният тест може да се извърши по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания върху животни за ефектите на SIILTIBCY върху фертилитета. Като се има предвид незначителната системна експозиция на SIILTIBCY при човека, не се очакват ефекти върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

SIILTIBCY не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Представеният по-долу профил на безопасност се основава на данните, получени от 7 клинични изпитвания (TESEC-01 до TESEC-07), при които SIILTIBCY е прилаган на 2 960 участници (на възраст от 32 дни до 76 години) (Таблица 1).

Най-често срещаните нежелани реакции са сърбеж на мястото на инжектиране (20%), болка на мястото на инжектиране (8%) и хематом на мястото на инжектиране (6%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Съобщените нежелани реакции са изброени според следните категории по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са организирани по системно-органен клас (SOC) по MedDRA. В рамките на всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщавани при приложението на SIILTIBCY (общо при кърмачета, деца, юноши и възрастни)

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Лимфаденопатия
	Редки	Лимфаденит
		Еозинофилия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност
	Редки	Дискомфорт в главата
		Парестезия
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Диария
		Гадене
	Редки	Повръщане
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Хепатит

Системо-органен клас	Категория по честота	Нежелани реакции
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Жълтеница
		Повишени трансаминази
	Нечести	Обрив
		Пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Нощно изпотяване
		Уртикария
	Нечести	Болка в крайниците
		Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Артрит
	Много чести	Сърбеж на мястото на инжектиране
		Хематом на мястото на инжектиране
		Везикули на мястото на инжектиране
		Индурация на мястото на инжектиране [#]
		Оток на мястото на инжектиране
		Болка на мястото на инжектиране
		Обрив на мястото на инжектиране
		Еритем на мястото на инжектиране
	Нечести	Язва на мястото на инжектиране
		Кръвоизлив на мястото на инжектиране
		Пирексия
		Неразположение
		Умора
		Промяна на цвета на мястото на инжектиране
		Болка
		Грипоподобно заболяване
	Редки	Аксиларна болка
		Възпаление на мястото на инжектиране
		Уртикария на мястото на инжектиране
		Възел на мястото на инжектиране
		Папула на мястото на инжектиране
		Студени тръпки
		Хипостезия на мястото на инжектиране

[#]: Моля, вижте "Описание на избрани нежелани реакции" за повече подробности.

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции на мястото на инжектиране

Леките реакции на мястото на инжектиране са чести и включват сърбеж, болка, хематом, обрив, везикули, индурация, еритем и подуване. Индурацията и еритемът са очаквани реакции при лица, инфектирани с *Mycobacterium tuberculosis*. Случаите с индурация над 50 mm и еритем над 80 mm са рядкост. Реакциите на мястото на инжектиране обикновено са преходни и обикновено намаляват по тежест в рамките на 4 дни и изчезват в рамките на 28 дни.

Специални популации

Пациентите с HIV положителен статус по време на скрининговото посещение са включени в клиничните изпитвания със SIILTIBCY, ако са получавали антиретровирусна терапия, но са изключени, ако са диагностицирани със синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН). Въз основа на наличните данни, честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции в популацията с HIV положителен статус изглеждат като цяло сходни с тези в общата популация от възрастни.

Педиатрична популация

Оценката на безопасността при деца и юноши се основава на данните, получени от 2 изпитвания фаза 3, TESEC-05 и TESEC-06, в които общо 723 педиатрични участника на възраст от 32 дни до 17 години са получили SIILTIBCY (вж. точка 5.1). Като цяло профилът на безопасност при кърмачета, деца и юноши е подобен на този, наблюдаван при възрастната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаването за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не е съобщавано за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: **все още не е определена**, АТС код: **все още не е определен**.

Механизъм на действие

SIILTIBCY съдържа два специфични рекомбинантни антигена на *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 и rCFP-10. В случай на инфекция с *Mycobacterium tuberculosis* SIILTIBCY предизвиква реакция на свръхчувствителност от забавен тип, посредством цитокини, които се освобождават от Т-хелперите тип 1, образувани в тимуса, след стимулиране от специфичните антигени, включени в SIILTIBCY.

Тази реакция се проявява като индурация на мястото на инжектиране. Индурацията достига своя максимум 48 до 72 часа след приложението.

Клинична ефикасност

Диагностичната ефективност на SIILTIBCY за идентифициране на лица, инфектирани с *Mycobacterium tuberculosis*, е оценена в 3 основни клинични изпитвания TESEC-05, TESEC-06 и TESEC-07 (Таблица 2, Таблица 3) като сравнение с други одобрени диагностични имунологични тестове за туберкулоза, т.е. туберкулинов пречистен протеинов дериват на Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, по-нататък наричано PPD) и *QuantiFERON®-TB Gold in tube* (QFT).

Сравнението на чувствителността и специфичността на SIILTIBCY и другите диагностични тестове (QFT и PPD) е оценено в *post hoc* анализ на цялата анализирана група (*full analysis set*, FAS) с потвърдена туберкулоза и съответно в отрицателната контролна група (Таблица 2 и Таблица 3).

TESEC-05

В това изпитване фаза 3 се сравнява диагностичната ефективност на SIILTIBCY спрямо QFT в комбинация с извършване на двойносляпа, рандомизирана оценка на SIILTIBCY спрямо PPD, с приложение в противоположни части на тялото (*split-body assessment*). Основните цели на изпитването са да се оцени ефективността на SIILTIBCY в зависимост от възрастта, HIV статуса и броя на CD4+ и да се оцени клиничната безопасност на SIILTIBCY, като се наблегне на децата и HIV положителните лица. Първичната крайна точка е процентът на положителни резултати от тестовете със SIILTIBCY; вторичните крайни точки са сравнение на положителните резултати от тестовете със SIILTIBCY, PPD и QFT, както и чувствителността и специфичността.

Изпитването е проведено в Южна Африка, където туберкулозата е ендемична, разпространението на HIV инфекцията е високо, а ваксинацията с BCG при раждане е рутинна практика.

В изпитването са включени общо 1 190 участници, от които 1 090 са със съмнение за туберкулоза (от 0 до 65 години). Двеста деветдесет девет участника (25,1%) са HIV положителни, а 882 (74,1%) са ваксинирани с BCG. Средната (стандартно отклонение [SD]) възраст на всички участници е 22,5 (18,3) години с диапазон от 1 месец до 65 години. Разпределението по пол е близко до 50% (жени 49,5% спрямо мъже 50,5%). Отрицателната контролна популация (n = 100) се състои от деца на възраст от 5 до 11 години, за които не е известно да са имали контакт с хора, заразени с *Mycobacterium tuberculosis*, и нямат признаци на туберкулоза.

Участниците са рандомизирани да получат едновременно две отделни инжекции - една с SIILTIBCY и една с PPD в една от двете предмишници (противоположни части на тялото); кръвни проби за анализ на QFT са взети преди приложението на кожните тестове и са сравнени процентите на положителни резултати от тестовете.

TESEC-06

Това двойносляпо, рандомизирано, проучване фаза 3, с приложение в противоположни части на тялото, проведено в 13 центъра в Испания, сравнява диагностичната ефективност на SIILTIBCY с QFT в 4 рискови групи (отрицателна контрола, случайни контакти, близки контакти и положителна контрола). Основната цел е да се оцени дали ще се наблюдава тенденция за повишаване на положителните резултати от теста със SIILTIBCY с увеличаване на риска от инфекция с *Mycobacterium tuberculosis* (т.е. започвайки от отрицателната контрола, групата на случайните контакти и стигайки до групата с близки контакти). Вторичните резултати са сравнения на положителните резултати от тестовете със SIILTIBCY, QFT и PPD, чувствителността и специфичността.

Включени са деветстотин седемдесет девет лица, отговарящи на условията (на възраст от 0 до 76 години), от които 263 отрицателни контроли, 299 случайни контактни лица, 316 близки контактни лица и 101 пациенти с туберкулоза. Средната (SD) възраст на всички включени участници е 30,6 (14,5) години. Като цяло 53,5% от участниците са жени, а 46,5% - мъже. От всички включени участници 366 (37,4%) са ваксинирани с BCG. Всички участници в групите на случайните и близките контакти, както и в положителната контролна група, са получили едновременно инжекции SIILTIBCY и PPD. В отрицателната контролна група 213 участника са получили едновременно инжекции SIILTIBCY и PPD в различни ръце, а подгрупа от 50 участника са получи само SIILTIBCY, за да се проучи дали реакциите на SIILTIBCY са повлияни от едновременното приложение на PPD. Планирано е провеждане на QFT тестове при всички участници на възраст 5 години и повече преди приложението на кожните тестове, за да се избегнат възможно усилване на отговора.

TESEC-07

Това е двойносляпо, рандомизирано, контролирано клинично изпитване фаза 2/3 при възрастни с новодиагностицирана активна белодробна туберкулоза (БТБ), лекувани в продължение на < 2 седмици, проведено в 7 центъра в Южна Африка. Първичните цели на изпитването са да се изследват и сравнят размерите на индурациите, получени след SIILTIBCY и PPD, когато се инжектират самостоятелно или едновременно в различните ръце, и да се оцени дали едновременното инжектиране на SIILTIBCY и PPD влияе върху чувствителността на тестовете. Вторичната цел на изпитването е да се сравни честотата на положителните резултати от теста (чувствителност) със SIILTIBCY с тази при PPD и QFT.

Четиристотин петдесет и шест възрастни, отговарящи на условията (на възраст от 18 до 67 години), са включени и рандомизирани в една от 3 групи на лечение, в които да бъде приложен SIILTIBCY (n = 1 534), PPD (n = 149) или SIILTIBCY и PPD (n = 153) в двете предмишници. Пробите за изследване на QFT са взети преди приложението на кожните тестове.

В популацията на FAS средната възраст (SD) е 37,2 (12,7) години в групата на SIILTIBCY, 36,3 (11,8) години в групата на PPD и 35,3 (11,5) години в групата на SIILTIBCY и PPD. Като цяло 64,3% от участниците са мъже, а 35,7% - жени.

Таблица 2: -Анализ за чувствителност - индивидуални клинични изпитвания TESEC-05/ -06/ -07 (популации на FAS с потвърдена туберкулоза)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Разлика в чувствителността,% (95% CI)	
Клинично изпитване	n	Чувствителност, % (95% CI)	n	Чувствителност, % (95% CI)	n	Чувствителност, % (95% CI)	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)

Съкращения: BCG = *Bacillus Calmette-Guérin*; CI = доверителен интервал; FAS = цялата анализирана група; HIV = човешки имунодефицитен вирус; mm = милиметър; n = брой на участниците в популацията с резултат от теста; PPD = туберкулинов пречистен протеинов дериват RT 23 SS1; QFT = *QuantiFeron®-TB Gold in tube Test*. Анализът на чувствителността е извършен *post hoc*. Процентите са изчислени, като за знаменател е използвано n. За

диагностичния резултат от теста със SIILTIBCY е използвана гранична стойност ≥ 5 mm. За диагностичния резултат от теста с PPD е използвана гранична стойност ≥ 15 mm за HIV отрицателни и BCG ваксинирани участници и 5 mm в останалите случаи. Диагностичният резултат от теста QFT се основава на алгоритъма на производителя. Неопределените стойности при QFT са включени в анализа като "неположителни" или "неотрицателни" в зависимост от това дали е изчислена съответно чувствителността или специфичността на QFT. Участници със съмнение за туберкулоза не са взети предвид при изчисляването на чувствителността.

Таблица 3: --Анализ на специфичността - индивидуални клинични изпитвания TESEC-05/-06 (популации на FAS без туберкулоза)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Разлика в специфичността, % (95% CI)	
Клинично изпитване	n	Специфичност, % (95% CI)	n	Специфичност, % (95% CI)	n	Специфичност, % (95% CI)	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)

Съкращения: BCG = *Bacillus Calmette-Guérin*; CI = доверителен интервал; FAS = пълен набор от анализи;

HIV = човешки имунодефицитен вирус; mm = милиметър; n = брой субекти в популацията с резултат от теста; PPD = туберкулинов пречистен протеинов дериват RT 23 SSI;

QFT = *QuantiFERon®-TB Gold in tube Test*. Анализът за специфичност е направен *post hoc*.

Процентите са изчислени, като за знаменател е използвано n. За диагностичния резултат от теста със SIILTIBCY е използвана гранична стойност ≥ 5 mm. За диагностичния резултат от теста с PPD е използвана гранична стойност ≥ 15 mm за HIV отрицателни и BCG ваксинирани участници и 5 mm в останалите случаи. Диагностичният резултат от теста QFT се основава на алгоритъма на производителя. Неопределените стойности при QFT са включени в анализа като "неположителни" или "неотрицателни" в зависимост от това дали е изчислена съответно чувствителността или специфичността на QFT. Субектите със съмнение за туберкулоза не са взети предвид при изчисляването на специфичността. -Специфичността не е оценена в клиничното изпитване TESEC-07, тъй като изпитването е проведено при пациенти, наскоро диагностицирани с активна туберкулоза.

Подкрепящ анализ

За оценка на диагностичната ефективност на SIILTIBCY е извършен *post hoc* анализ на сборни данни от трите основни клинични изпитвания (TESEC-05, TESEC-06 и TESEC-07).

Неопределените стойности при QFT са включени в анализа като "неположителни" или "неотрицателни" в зависимост от това дали е изчислена съответно чувствителността или специфичността на QFT. Участниците със съмнение за туберкулоза не са взети предвид при изчисляването на чувствителността или специфичността.

Чувствителност

Чувствителността е оценена при участници, с потвърдена чрез бактериална култура, активна туберкулоза в проучванията TESEC-05 и TESEC-07. Чувствителността на SIILTIBCY (n = 380) е 76,8% (95% CI: 72,6; 81,1) в сравнение с 68,0 % (95% CI: 64,0; 72,0) при QFT (n = 516) и 85,2% (95% CI: 81,6; 88,8) при PPD (n = 378). Процентната разлика в чувствителността е 8,8% (95% CI: 2,7; 14,9) в сравнение с QFT и 8,3% (95% CI: 14,2;-2,5) в сравнение с PPD.

Специални популации

Педиатрична популация

Общо 723 педиатрични участника (от 32 дни до 2 години: 115 участника; от 2 до 4 години: 156 участника; от 5 до 11 години: 312 участника; от 12 до 17 години: 140 участника) са включени в 2 изпитвания фаза 3, TESEC-05 и TESEC-06, с цел да се оцени диагностичната ефективност и безопасността на SIILTIBCY в педиатричната популация. На педиатричната група е приложена същата доза SIILTIBCY както на групата възрастни. Индурацията е измерена 2 до 3 дни след приложението на SIILTIBCY, а граничната стойност за положителен тест е ≥ 5 mm.

Чувствителността и специфичността на SIILTIBCY в различните възрастови групи са оценени в *post hoc* сборен анализ от 3 основни клинични изпитвания (TESEC-05, TESEC-06 и TESEC-07).

При деца на възраст от 0 до 10 години чувствителността на SIILTIBCY ($n = 5$) е 80,0% (95% CI: 44,9; 100,0) в сравнение с 66,7% (95% CI: 13,3; 100,0) при QFT ($n = 3$) и 60,0% (95% CI: 17,1; 100,0) при PPD ($n = 5$). При лица на възраст от 11 до 25 години чувствителността на SIILTIBCY ($n = 108$) е 81,5% (95% CI: 74,2; 88,8) в сравнение със 76,3% (95% CI: 69,1; 83,5) при QFT ($n = 135$) и 90% (95% CI: 84,1; 95,9) при PPD ($n = 100$).

При деца на възраст от 0 до 10 години специфичността на SIILTIBCY ($n = 85$) е 81,2% (95% CI: 72,9; 89,5) в сравнение със 72,3% (95% CI: 62,7; 81,9) при QFT ($n = 83$) и 84,7% (95% CI: 77,1; 92,4) при PPD ($n = 85$). При лица на възраст от 11 до 25 години специфичността на SIILTIBCY ($n = 241$) е 98,3% (95% CI: 96,7; 100,0) в сравнение с 95,9% (95% CI: 93,3; 98,4) при QFT ($n = 241$) и 97,4% (95% CI: 95,1; 99,6) при PPD ($n = 191$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Не е провеждано фармакокинетично проучване. Тъй като SIILTIBCY се прилага интрадермално, експозицията е предимно локална и се очаква много малък системен ефект.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за rdESAT-6 (приложен подкожно на плъхове и кучета) и комбинацията rdESAT-6 + rCFP-10 (приложен подкожно на плъхове) не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за остра токсичност и токсичност при многократно прилагане.

Проучване за ембриофетално развитие на комбинацията rdESAT-6 + rCFP-10 и на вехикулама фенол 0,5 % (включен в лекарствената форма на продукта, предназначен за пазара), приложена подкожно на плъхове, не показва токсичност за майката, нито ембриофетални аномалии.

Изчислената еквивалентна доза за хора, при която не са наблюдавани ефекти при плъхове, е 4,64 mg/kg за rdESAT-6 + rCFP-10 (повече от 2 700 пъти по-висока от дозата за хора) в проучванията за токсичност при многократно прилагане и 6,08 mg/kg за rdESAT-6 + CFP-10 в проучването за ембриофетално развитие (повече от 3 500 пъти по-висока от дозата за хора).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев хидрогенфосфат дихидрат (E339)

Калиев дихидроген ортофосфат (E340)

Калиев хлорид (E508)

Натриев хлорид

Полисорбат 20 (E432)

Фенол

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години.

След първото отваряне

Химическата и физическата стабилност при употреба е демонстрирана за 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, след отваряне продуктът може да се съхранява максимум 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C. Различни от тези срокове и условия на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор в прозрачен многодозов флакон от стъкло със запушалка (бромобутилова гума), алуминиева обкатка и пластмасово отчупващо се-капаче. Всеки флакон съдържа 10 дози по 0,1 ml.

Видове опаковки

- 1 многодозов флакон
- Групова опаковка, съдържаща 10 (10 опаковки по 1) многодозови флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

След като завърши процедурата пациентите трябва да бъдат инструктирани да поддържат мястото на инжектиране чисто. Трябва да се избягва чесането на мястото на инжектиране, но в случай на сърбеж може да се приложи студен компрес.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Разтворът трябва да се изхвърли, ако се наблюдават видими частици.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 януари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното(ите) вещество(а)

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2 Off Soli Poonawalla Road
Hadapsar
Pune-411028
Индия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIILTIBCY (0,5 микрограма + 0,5 микрограма)/ml инжекционен разтвор
Антигени на *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 и rCFP-10)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза (0,1 ml) съдържа:

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

Всеки флакон (1 ml) съдържа 10 дози по 0,1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев хидрогенфосфат дихидрат, калиев дихидроген ортофосфат, калиев хлорид, натриев хлорид, полисорбат 20, фенол, вода за инжекции. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 многодозов флакон (10 дози по 0,1 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрадермално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото отваряне да се съхранява в хладилник и да се използва в рамките на 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1882/001 1 многодозов флакон (10 дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml инжекция
rdESAT-6 / rCFP-10
Интрадермално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Многодозов флакон от 1 ml (10 дози по 0,1 ml)

6. ДРУГО

След отваряне да се съхранява в хладилник и да се използва в рамките на 28 дни.
Дата на изхвърляне:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (ГРУПОВА ОПАКОВКА- С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIILTIBCY (0,5 микрограма + 0,5 микрограма)/ml инжекционен разтвор
Антигени на *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 и rCFP-10)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза (0,1 ml) съдържа:

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

Всеки флакон (1 ml) съдържа 10 дози по 0,1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев хидрогенфосфат дихидрат, калиев дихидроген ортофосфат, калиев хлорид, натриев хлорид, полисорбат 20, фенол, вода за инжекции. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 10 (10 опаковки по 1) многодозови флакона.
Всеки флакон съдържа 10 дози по 0,1 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрадермално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото отваряне да се съхранява в хладилник и да се използва в рамките на 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) многодозови флакона (групова опаковка) (100 дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC

SN

NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ФЛАКОН (ГРУПОВА ОПАКОВКА – БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SIILTIBCY (0,5 микрограма + 0,5 микрограма)/ml инжекционен разтвор
Антигени на *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 и rCFP-10)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Една доза (0,1 ml) съдържа:

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

Всеки флакон (1 ml) съдържа 10 дози по 0,1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев хидрогенфосфат дихидрат, калиев дихидроген ортофосфат, калиев хлорид, натриев хлорид, полисорбат 20, фенол, вода за инжекции. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 многодозов флакон (10 дози по 0,1 ml).

Част от груповата опаковка, не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрадермално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След първото отваряне да се съхранява в хладилник и да се използва в рамките на 28 дни.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) многодозови флакона (групова опаковка) (100 дози)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

SIILTIBCY (0,5 микрограма + 0,5 микрограма)/ml инжекционен разтвор Антигени на *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 и rCFP-10)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде направен този кожен тест, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява SIILTIBCY и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да получите SIILTIBCY
3. Как се прилага SIILTIBCY
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате SIILTIBCY
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява SIILTIBCY и за какво се използва

SIILTIBCY е предназначен за диагностични цели и съдържа като активни вещества два специфични за причинителя на туберкулоза протеина (антигени), наречени rdESAT-6 и rCFP-10.

SIILTIBCY се инжектира в кожата (интрадермално) за откриване на инфекция (включително заболяване), причинена от туберкулозни микобактерии, при възрастни и деца на възраст 28 дни и повече.

За интерпретиране на резултатите от тестовете той се използва заедно с други медицински процедури.

Ако човек е бил заразен с туберкулозни микобактерии, имунната му система ще реагира чрез образуване на цитокини (протеини, свързани с възпалението), които причиняват втвърдяване (индурация) на мястото, където е инжектиран SIILTIBCY, което обикновено се появява 48 до 72 часа след инжектирането.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи SIILTIBCY

Не трябва да Ви се прилага SIILTIBCY

- ако сте алергични към активните вещества в SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10 или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте алергични към *Lactococcus lactis*, бактерия, използвана за производството на активните компоненти на SIILTIBCY.
- ако сте имали тежка локална (кожна) или обща (засягаща различни част на организма) реакция към други кожни тестове за туберкулоза.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да се подложите на изследване със SIILTIVCY, ако:

- през последните 6 седмици Ви е правено изследване със SIILTIVCY.
- сте били ваксинирани през последните 4 седмици с живи ваксини (като ваксини срещу морбили, паротит и рубеола).
- приемате някакви лекарства (например кортикостероиди) или имате някакви заболявания, които могат да потиснат имунната система, като например човешки имунодефицитен вирус (ХИВ).

Въпреки че не е известно при използването на SIILTIVCY да се появяват сериозни алергични реакции (анафилаксия), като подуване на устните, лицето и гърлото; затруднено дишане и уртикария са се появявали в много редки случаи при други кожни тестове за туберкулоза. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинската сестра, които са Ви направили този кожен тест, или да се свържете с лекар, който Ви е достъпен, или да посетите спешно отделение, ако се появи един или повече от тези симптоми, след като сте били тествани със SIILTIVCY.

Деца и юноши

Няма допълнителни предупреждения или предпазни мерки за деца и юноши.

Други видове микобактерии (нетуберкулозни микобактерии) и SIILTIVCY

SIILTIVCY не е подходящ да се използва за установяване на предишен контакт с видове микобактерии, които не причиняват туберкулоза, или предишна БЦЖ ваксинация (ваксинация с Бацил на Калмет и Герен).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очаква провеждането на теста със SIILTIVCY по време на бременност и кърмене да има вредно влияние.

Шофиране и работа с машини

SIILTIVCY не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

SIILTIVCY съдържа калий, натрий и полисорбат 20

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на доза, т.е. практически не съдържа калий.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 0,011 mg полисорбат 20 във всяка доза, които са еквивалентни на 0,11 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как се прилага SIILTIVCY

Лекарят или медицинската сестра ще инжектират SIILTIVCY в горния слой на кожата на предмишницата Ви.

Препоръчителната доза е 0,1 ml. Дозата е еднаква за всички възрастови групи.

След инжектирането се образува папула (малка подутина върху кожата, подобна на пъпка) с диаметър 8-10 милиметра, която остава за около 10 минути. На мястото на инжектиране може да се появи зачервяване и втвърдяване на кожата (индурация). След инжектирането Вашият

лекар или медицинска сестра може да Ви наблюдава поне 15 минути, за да следи за признаци на алергична реакция.

Мястото на инжектиране трябва да се поддържа чисто; не го разчесвайте, а в случай на сърбеж може да се приложи студен компрес.

За отчитане на теста трябва да се върнете след 48 до 72 часа при Вашия лекар или медицинска сестра, за да проверите резултата. Ако се е появило зачервяване или подутина, то трябва да намалее след този период.

Подробна информация за начина на приложение на SIILTIBCY и за оценка на резултата е включена в раздела "Следната информация е предназначена само за медицински или здравни специалисти".

Изследването със SIILTIBCY не се влияе от предишна ваксинация с ваксина, съдържаща Бацил на Калмет и Герен (BCG).

Ако имате някакви допълнителни въпроси свързани с употребата на този тест, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Въпреки че не е известно при използването на SIILTIBCY да се появяват сериозни алергични реакции (анафилаксия), като подуване на устните, лицето и гърлото; затруднено дишане и уртикария са се появявали в много редки случаи при други кожни тестове за туберкулоза. Ако получите някоя от тези реакции, трябва да кажете незабавно на лекаря или медицинската сестра, които са Ви направили този кожен тест, или да се свържете с лекар, който Ви е достъпен, или да посетите спешно отделение.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Сърбеж (пруритус) на мястото на инжектиране

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Хематом (синина) на мястото на инжектиране
- Везикули (мехурчета) на мястото на инжектиране
- Главоболие
- Индурация (втвърдяване на кожата) на мястото на инжектиране
- Подуване на мястото на инжектиране
- Болка на мястото на инжектиране
- Обрив на мястото на инжектиране
- Еритем (зачервяване) на мястото на инжектиране

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Лимфаденопатия (подуване на лимфните възли)
- Треска
- Язви на мястото на инжектиране
- Кръвоизлив (кървене) на мястото на инжектиране
- Неразположение (общо усещане за дискомфорт, болест или лошо самочувствие)
- Замайност
- Обрив

- Пруритус (сърбеж)
- Миалгия (мускулна болка)
- Умора (отпадналост)
- Промяна на цвета на кожата на мястото на инжектиране
- Болка в крайниците (китки, ръце, стъпала или крака)
- Болка
- Гастроентерит (възпаление на стомаха и червата)
- Диария
- Грипоподобно заболяване
- Гадене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Лимфаденит (инфекция в лимфните възли)
- Хепатит (възпаление на черния дроб)
- Уртикария (сърбеж и надигнати червени участъци по кожата) във всяка част на тялото
- Болка в подмишницата
- Дискомфорт в главата
- Студени тръпки
- Хипостезия (изтръпване на мястото на инжектиране)
- Папула (подутина, подобна на пъпка) на мястото на инжектиране
- Уртикария (сърбящи и надигнати червени участъци от кожата) на мястото на инжектиране
- Възел (подута бучка) на мястото на инжектиране
- Възпаление на мястото на инжектиране
- Еозинофилия (увеличаване на броя на вид бели кръвни клетки)
- Нощно изпотяване
- Артрит (болка и подуване на ставите)
- Повръщане
- Повишени трансаминази (повишени нива на чернодробните ензими в кръвта)
- Парестезия (изтръпване, мравучкане или боцкане) в някоя част на тялото
- Жълтеница (жълт цвят на кожата и очите)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате SHLTIBCY

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след ЕХР/Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След отваряне флаконът може да се използва до 28 дни, при условие че се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазването на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа SIILTIBCY

- Активните вещества са антигени на *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 и rCFP-10. Една доза (0,1 ml) SIILTIBCY съдържа 0,05 микрограма rdESAT-6 и 0,05 микрограма rCFP-10.
- Другите съставки са динатриев хидрогенфосфат дихидрат (E339), калиев дихидроген ортофосфат (E340), калиев хлорид (E508), натриев хлорид, полисорбат 20 (E432), фенол и вода за инжекции. Вижте точка 2 „SIILTIBCY съдържа калий, натрий и полисорбат 20“).

Как изглежда SIILTIBCY и какво съдържа опаковката

SIILTIBCY инжекционен разтвор (инжекция) представлява бистър, безцветен до бледо жълт разтвор. Това лекарство не трябва да се използва, ако се наблюдават видими частици.

SIILTIBCY се предлага в опаковка с 1 многодозов стъклен флакон или в групови опаковки, съдържащи 10 (10 опаковки по 1) многодозови стъклени флакона, всеки от които съдържа 1 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Германия

Производител

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

SIILTIBCY трябва да се подготвя и прилага чрез интрадермално инжектиране от здравни специалисти, обучени за техниката Mantoux. Лекарственият продукт трябва да се прилага при спазване на подходяща хигиена на ръцете и използване на асептична техника, както следва:

- Изтеглете 0,1 ml SIILTIBCY с помощта на спринцовка от 1 ml с игла с късо скосяване. Преди да изтеглите SIILTIBCY от многодозовия флакон, изгонете въздуха от спринцовката. Ако флаконът вече е бил отворен, почистете го с тампон, напоен със спирт и го оставете да изсъхне преди употреба.
- Приложете 0,1 ml SIILTIBCY интрадермално в средната трета част на предмишницата, като използвате техниката на Mantoux. Това означава да разтегнете леко кожата с пръстите на едната ръка и с другата ръка да държите иглата почти успоредно на повърхността на кожата със скосяването нагоре. Вкарайте върха на иглата в повърхностния слой на дермата. Уверете се, че иглата се вижда през епидермиса по време

на инжектирането. Не правете теста в области с белези, обриви, изгаряния или татуировки.

- Инжектирайте бавно изтегления 0,1 ml разтвор. Ще се появи малка белезникава папула с диаметър 8-10 милиметра (mm), която трябва да изчезне след около 10 минути. Ако папулата не се появи, повторно инжектирайте 0,1 ml SIILTIBCY на другата ръка или на същата ръка на разстояние най-малко 4 cm от мястото на първото инжектиране.

Препоръчва се след теста субектът да бъде наблюдаван отблизо в продължение на поне 15 минути.

Оценка на реакцията

Интрадермално инжектираният SIILTIBCY може да предизвика индурация на мястото на инжектиране. Индурацията може да се види като повдигната област с ясно очертан ръб на и около мястото на инжектиране. Въпреки че индурацията може да бъде придружена от еритем, трябва да се измерва само индурацията.

Индурацията трябва да се измерва 48 до 72 часа след инжектирането. Измерете диаметъра на индурацията напречно на дългата ос на предмишницата с линейка. За да се улесни измерването, се препоръчва гъвкава (или лесно огъваща се) линейка.

Обикновено индурацията и еритемът намаляват след 4 дни и изчезват в рамките на 28 дни след инжектирането.

Интерпретиране

Индурация с размер ≥ 5 mm се счита за положителен резултат от теста, което показва инфекция с туберкулозни микобактерии.