

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIILTIBCY (0,5 Mikrogramm + 0,5 Mikrogramm)/ml Injektionslösung
Von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene (rdESAT-6 und rCFP-10)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Dosis (0,1 ml) enthält 0,05 Mikrogramm rdESAT-6* und 0,05 Mikrogramm rCFP-10**.

*Rekombinantes Dimer des früh sezernierten antigenen Ziels von *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Rekombinantes Kulturfiltratprotein von *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Produziert in Zellen von *Lactococcus lactis*.

Mehrdosen-Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche (1 ml) enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Dosis (0,1 ml) enthält 0,011 mg Polysorbat 20.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 7,2-7,6.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SIILTIBCY wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 28 Tagen als diagnostisches Hilfsmittel zum Nachweis von *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektionen und -Erkrankungen.

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis beträgt 0,1 ml SIILTIBCY.

Spezielle Populationen

Ältere Personen

Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von SIILTIBCY bei Personen ab 65 Jahren vor. Für diese Population ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SIILTIBCY bei Neugeborenen unter 28 Tagen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

SIILTIBCY sollte von medizinischem Fachpersonal, welches für die Mantoux-Technik geschult ist, vorbereitet und durch intradermale Injektion verabreicht werden. Das Arzneimittel sollte unter ausreichender Handhygiene und aseptischer Anwendung wie folgt verabreicht werden:

- 0,1 ml von SIILTIBCY mit einer 1-ml-Spritze mit Kurzschliffnadel aufziehen. Vor dem Aufziehen von SIILTIBCY aus der Mehrdosen-Durchstechflasche muss die Luft aus der Spritze entfernt werden. Wenn die Durchstechflasche bereits geöffnet wurde, vor der Anwendung mit einem Alkoholtupfer abtupfen und trocknen lassen.
- 0,1 ml SIILTIBCY intradermal im mittleren Drittel des Unterarms mittels Mantoux-Technik verabreichen. Die Haut sollte daher leicht gedehnt und die Nadel fast parallel zur Hautoberfläche mit dem Schliff nach oben gehalten werden. Die Nadelspitze in die oberflächliche Schicht der Dermis einführen. Es muss sichergestellt sein, dass die Nadel während der Injektion durch die Epidermis sichtbar ist. Den Test nicht an Narben, Ausschlägen, Verbrennungen oder Tätowierungen anwenden.
- Die aufgezogene 0,1-ml-Lösung langsam injizieren. Es erscheint eine leicht erbleichte Papel von 8 bis 10 Millimeter (mm) Durchmesser, die nach ca. 10 Minuten verschwinden sollte. Wenn die Papel nicht erscheint, am anderen Arm oder am selben Arm mindestens 4 cm von der ersten Injektionsstelle entfernt eine erneute Injektion von 0,1 ml SIILTIBCY verabreichen.

Messung der Reaktion

Intradermal injiziertes SIILTIBCY kann eine Verhärtung an der Injektionsstelle verursachen. Die Verhärtung ist als erhabener Bereich mit klar definiertem Rand an der und um die Injektionsstelle herum zu erkennen. Obwohl sie von einem Erythem begleitet werden kann, sollte nur die Verhärtung gemessen werden.

Die Verhärtung wird 48 bis 72 Stunden nach der Injektion von geschultem medizinischem Fachpersonal gemessen. Den Durchmesser der Verhärtung mit einem Lineal quer zur Längsachse des Unterarms messen. Um die Messung zu erleichtern, wird die Anwendung eines flexiblen (oder leicht biegbaren) Lineals vorgeschlagen.

Normalerweise nehmen die Verhärtung und das Erythem nach 4 Tagen ab und verschwinden innerhalb von 28 Tagen nach der Injektion.

Auswertung

Als positives Testergebnis gilt eine Verhärtung von ≥ 5 mm, die auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* hinweist.

Die Interpretation der Hauttestergebnisse sollte den spezifischen Anwendungskontext und die Risikobewertung berücksichtigen und könnte durch Röntgenaufnahmen und andere diagnostische Untersuchungen ergänzt werden.

Die Durchführung eines Tests früher als 6 bis 8 Wochen nach Exposition gegenüber *Mycobacterium tuberculosis* kann zu einem falsch-negativen Ergebnis führen.

Das Risiko falsch-positiver Testergebnisse kann sich erhöhen, wenn SIILTIBCY innerhalb von 6 Wochen wiederholt wird. Daher sollte zwischen wiederholten Tuberkulose-Hauttests ein Abstand von mindestens 6 Wochen eingehalten werden. Dies kann für Personen relevant sein, die an einem Screening-Programm teilnehmen, wie z. B. Angehörige der Gesundheitsberufe, und für Personen in Kontakt mit aktiven Tuberkulosefällen (z. B. Indexfall).

Wie bei jedem Diagnostikum sind falsch-negative Ergebnisse möglich (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1). Wenn ein negatives Testergebnis ermittelt wird, aber ein starker klinischer Verdacht besteht, sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Die Testergebnisse werden durch eine vorangegangene Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) nicht beeinflusst.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen *Lactococcus lactis*.

Schwere lokale oder systemische Reaktion auf andere von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Wirkstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Anaphylaxie

Anaphylaktische oder andere allergische Reaktionen sind nach Verabreichung von SIILTIBCY möglich. Während der Durchführung des Tests sollte immer eine geeignete Ausrüstung für den Umgang mit solchen Reaktionen zur Verfügung stehen. Nach dem Test wird eine engmaschige Beobachtung für mindestens 15 Minuten empfohlen.

Anwendungsart

Die Einhaltung der Mantoux-Technik bei der Injektion von SIILTIBCY ist unerlässlich, um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Eine subkutane oder intramuskuläre Injektion ist daher zu vermeiden.

Spezielle Populationen

Die Reaktivität gegenüber SIILTIBCY kann bei immungeschwächten Personen, einschließlich Empfängern einer immunsuppressiven Therapie, und bei Personen, die positiv für das humane Immundefizienzvirus (HIV) sind, niedriger sein oder falsch-negative Ergebnisse liefern, wenn die Anzahl der CD4-Rezeptor-positiven (CD4+) Thymuszellen (T-Zellen) < 100 T-Zellen/mm³ beträgt. Ein positives Testergebnis zeigt eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* unabhängig von der Anzahl der CD4+ T-Zellen an.

Bei älteren Personen kann ein erhöhtes Risiko für falsch-negative Ergebnisse bestehen, da die Immunseneszenz mit dem Alter zunimmt.

Vorherige Exposition gegenüber nicht-tuberkulösen Mykobakterien

SIILTIBCY identifiziert keine Probanden mit vorheriger Exposition gegenüber nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder die eine(n) Bacillus Calmette-Guérin-Impfstoff oder -Therapie erhalten haben, und ist daher für diesen Zweck nicht geeignet.

Diagnose der aktiven Tuberkulose

SIILTIBCY kann nicht als eigenständiges Instrument zur Diagnose einer aktiven Tuberkuloseerkrankung verwendet werden. Darüber hinaus sollten bei Personen, bei denen der Verdacht auf aktive Tuberkulose besteht, eine Risikobewertung, eine Röntgenaufnahme und andere diagnostische Bewertungen in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,011 mg Polysorbat 20 pro Dosis entsprechend 0,11 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Ähnlich wie bei anderen *Mycobacterium-tuberculosis*-Hauttests kann die Reaktivität gegenüber SIILTIBCY bei Personen, die Corticosteroide oder Immunsuppressiva erhalten, verringert sein.

Eine verminderte Reaktivität kann beobachtet werden, wenn SIILTIBCY nach der Impfung mit Lebendimpfstoffen (z. B. Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln) angewendet wird. Diese verminderte Reaktivität kann zu falsch-negativen Reaktionen führen. Daher sollte SIILTIBCY entweder vor oder gleichzeitig mit der Impfung verabreicht oder auf 4 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Unabhängig von der gleichzeitigen Anwendung anderer Arzneimittel deutet ein positives Testergebnis auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* hin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von SIILTIBCY bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Da die systemische Exposition durch SIILTIBCY zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten. SIILTIBCY kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es wird angenommen, dass SIILTIBCY keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber SIILTIBCY vernachlässigbar ist. Der Hauttest kann während der Stillzeit durchgeführt werden.

Fertilität

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu den Auswirkungen von SIILTIBCY auf die Fruchtbarkeit durchgeführt. In Anbetracht der vernachlässigbaren systemischen Exposition des Menschen gegenüber SIILTIBCY sind keine Auswirkungen auf die Fertilität bei männlichen und weiblichen Probanden zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIILTIBCY hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten aus 7 klinischen Studien (TESEC-01 bis TESEC-07), in denen 2 960 Probanden (im Alter von 32 Tagen bis 76 Jahren) SIILTIBCY verabreicht wurde (Tabelle 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Jucken an der Injektionsstelle (20 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (8 %) und Hämatom an der Injektionsstelle (6 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen sind nach folgender Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei SIILTIBCY berichtet wurden (Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene kombiniert)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Lymphadenopathie
	Selten	Lymphadenitis
		Eosinophilie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindelgefühl
	Selten	Kopfbeschwerden
		Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Diarrhoe
		Übelkeit
	Selten	Erbrechen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Hepatitis
		Ikterus
		Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
		Pruritus
	Selten	Nächtliche Schweißausbrüche
		Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Schmerz in einer Extremität
	Selten	Myalgie
		Arthritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Jucken an der Injektionsstelle
	Häufig	Injektionsstelle Hämatom
		Bläschen an der Injektionsstelle
		Verhärtung an der Injektionsstelle [#]
		Schwellung an der Injektionsstelle
		Schmerzen an der Injektionsstelle
		Ausschlag an der Injektionsstelle
		Erythem an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Ulkus an der Injektionsstelle
		Blutung an der Injektionsstelle
		Fieber
		Unwohlsein
		Ermüdung/Fatigue
		Verfärbung an der Injektionsstelle
		Schmerzen
		Grippeähnliche Erkrankung
	Selten	Schmerzen in der Achselgegend
		Entzündung an der Injektionsstelle
		Urtikaria an der Injektionsstelle
		Knötchen an der Injektionsstelle
		Papel an der Injektionsstelle
		Schüttelfrost
		Hypästhesie an der Injektionsstelle

[#]: Weitere Informationen finden Sie unter „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Leichte Reaktionen an der Injektionsstelle waren häufig und umfassten Pruritus, Schmerzen, Hämatom, Ausschlag, Bläschen, Verhärtung, Erythem und Schwellung. Verhärtung und Erythem sind erwartete Reaktionen bei Personen, die mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert sind. Gelegentlich treten Fälle mit einer Verhärtung von mehr als 50 mm und einem Erythem von mehr als 80 mm auf. Reaktionen an der Injektionsstelle waren im Allgemeinen vorübergehend und nahmen normalerweise innerhalb von 4 Tagen ab und verschwanden innerhalb von 28 Tagen.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit HIV-positivem Status zum Zeitpunkt des Screening-Termins wurden in die klinischen Studien mit SIILTIBCY aufgenommen, wenn sie eine antiretrovirale Therapie erhielten, wurden jedoch ausgeschlossen, wenn bei Ihnen ein erworbenes Immunschwächesyndrom (AIDS) diagnostiziert wurde. Basierend auf den verfügbaren Daten schienen Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen in der HIV-positiven Population insgesamt ähnlich zu sein wie in der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbewertung bei Kindern und Jugendlichen basiert auf Daten aus 2 Phase-3-Studien (TESEC-05 und TESEC-06), in denen insgesamt 723 pädiatrische Probanden im Alter von 32 Tagen bis 17 Jahren SIILTIBCY erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen ähnlich dem in der erwachsenen Bevölkerung beobachteten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Diesbezüglich liegen keine Berichte vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Wirkmechanismus

SIILTIBCY enthält zwei rekombinante *Mycobacterium-tuberculosis*-spezifische Antigene, rdESAT-6 und rCFP-10. Im Falle einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* induziert SIILTIBCY eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion, die von Zytokinen geleitet wird, die von Thymus-Helferzellen Typ 1 nach Stimulation durch die in SIILTIBCY enthaltenen spezifischen Antigene freigesetzt werden.

Diese Reaktion wird als Verhärtung an der Injektionsstelle beobachtet. Die Verhärtung erreicht ihr Maximum 48 bis 72 Stunden nach der Verabreichung.

Klinische Wirksamkeit

Die diagnostische Leistung von SIILTIBCY zur Identifizierung von mit *Mycobacterium tuberculosis* infizierten Personen wurde in 3 zulassungsrelevanten klinischen Studien (TESEC-05, TESEC-06 und TESEC-07; Tabelle 2, Tabelle 3) im Vergleich zu anderen zugelassenen diagnostischen immunologischen Tuberkulose-Tests, d. h. dem tuberkulingereinigten Proteinderivat des Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, im Folgenden als PPD bezeichnet) und QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT), bewertet.

Der Sensitivitäts- und Spezifitätsvergleich von SIILTIBCY und den anderen diagnostischen Tests (QFT und PPD) wurde in einer *Post-hoc*-Analyse an der gesamten FAS-Population mit bestätigter Tuberkulose bzw. in der negativen Kontrollgruppe ausgewertet (Tabelle 2 und Tabelle 3).

TESEC-05

In dieser Phase-3-Studie wurden die diagnostischen Leistungen von SIILTIBCY und QFT verglichen, in Kombination mit einer doppelblinden, randomisierten Split-Body-Bewertung von SIILTIBCY vs. PPD. Die primären Studienziele waren die Bewertung der Leistung von SIILTIBCY in Bezug auf Alter, HIV-Status und CD4+ Zellzahlen sowie die Bewertung der klinischen Sicherheit von SIILTIBCY, wobei der Schwerpunkt auf Kindern und HIV-positiven Personen lag. Der primäre Endpunkt war die Testpositivitätsrate für SIILTIBCY; sekundäre Endpunkte waren Vergleiche der Positivität des SIILTIBCY-, PPD- und QFT-Tests sowie der Sensitivität und Spezifität.

Die Studie wurde in Südafrika durchgeführt, wo Tuberkulose endemisch, die HIV-Infektionsprävalenz hoch und die BCG-Impfung bei der Geburt Routine ist.

Insgesamt wurden 1 190 Probanden aufgenommen, von denen 1 090 Verdachtsfälle auf Tuberkulose (0 bis 65 Jahre) waren. Zweihundertneunundneunzig Probanden (25,1 %) waren HIV-positiv und 882 (74,1 %) waren BCG-geimpft. Das mittlere (Standardabweichung [SD]) Alter aller Probanden betrug 22,5 (18,3) Jahre mit einer Spanne von 1 Monat bis 65 Jahren. Die Geschlechterverteilung betrug fast 50 % (49,5 % Frauen und 50,5 % Männer). Die negative Kontrollpopulation (n = 100) bestand aus Kindern im Alter von 5 bis 11 Jahren ohne bekannten Kontakt zu mit *Mycobacterium tuberculosis* infizierten Personen und ohne Anzeichen von Symptomen einer Tuberkulose.

Die Probanden wurden randomisiert, um Doppelinjektionen von SIILTIBCY und PPD in beide Unterarme (Split-Body) zu erhalten; Blutproben für die QFT-Analyse wurden vor der Verabreichung der Hauttests entnommen und die Testpositivitätsraten verglichen.

TESEC-06

Diese doppelblinde, randomisierte, Split-Body-Studie der Phase 3, die in 13 spanischen Zentren durchgeführt wurde, verglich die diagnostische Leistung von SIILTIBCY und QFT in 4 Risikogruppen (Negativkontrollen, gelegentliche Kontakte, enge Kontakte und Positivkontrollen). Das Hauptziel bestand darin, festzustellen, ob ein Trend zur Positivität des SIILTIBCY-Tests mit einem steigenden Risiko für eine *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektion (d. h. von Negativkontrollen über gelegentliche Kontakte bis hin zu engen Kontakten) zu sehen ist. Sekundäre Ergebnisse waren Vergleiche von SIILTIBCY-, QFT- und PPD-Testpositivität, Sensitivität und Spezifität.

Neunhundertneunundsiebzig geeignete Probanden (im Alter von 0 bis 76 Jahren) wurden aufgenommen, darunter 263 Negativkontrollen, 299 gelegentliche Kontakte, 316 enge Kontakte und 101 Tuberkulosepatienten. Das mittlere (SD) Alter aller aufgenommenen Probanden betrug 30,6 (14,5) Jahre. Insgesamt waren 53,5 % der Probanden weiblich und 46,5 % männlich. Von allen aufgenommenen Teilnehmern waren 366 (37,4 %) BCG-geimpft. Alle Probanden mit gelegentlichen und engen Kontakten sowie in den Positivkontrollgruppen erhielten Doppelinjektionen von SIILTIBCY und PPD. In der Negativkontrollgruppe erhielten 213 Probanden Doppelinjektionen von SIILTIBCY und PPD in verschiedene Arme und eine Untergruppe von 50 Probanden erhielt nur SIILTIBCY, um zu untersuchen, ob SIILTIBCY-Reaktionen durch die gleichzeitige Verabreichung

von PPD beeinflusst wurden. Vor der Verabreichung der Hauttests waren für alle Probanden ab 5 Jahren QFT-Tests geplant, um mögliche Auffrischungsreaktionen zu vermeiden.

TESEC-07

Dies war eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte klinische Phase-2/3-Studie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter aktiver Lungentuberkulose (PTB), die < 2 Wochen lang in 7 Zentren in Südafrika behandelt wurden. Die primären Studienziele bestanden darin, die Größe der Verhärtungen bei SIILTIBCY und PPD nach alleiniger oder gleichzeitiger Injektion in verschiedene Arme zu untersuchen und zu vergleichen sowie zu beurteilen, ob gleichzeitige Injektionen von SIILTIBCY und PPD die Sensitivität der Tests beeinflussen. Das sekundäre Studienziel bestand darin, die Testpositivitätsraten (Sensitivität) von SIILTIBCY mit denen von PPD und QFT zu vergleichen.

Vierhundertsechsfünfzig geeignete Erwachsene (im Alter von 18 bis 67 Jahren) wurden randomisiert in eine von 3 Behandlungsgruppen aufgenommen, um entweder SIILTIBCY (n = 1 534), PPD (n = 149) oder SIILTIBCY und PPD (n = 153) in beide Unterarme zu erhalten. Proben für QFT-Tests wurden vor der Verabreichung der Hauttests entnommen.

In der FAS-Population betrug das Durchschnittsalter (SD) 37,2 (12,7) Jahre in der SIILTIBCY-Gruppe, 36,3 (11,8) Jahre für PPD und 35,3 (11,5) Jahre für die SIILTIBCY- und PPD-Gruppe. Insgesamt waren 64,3 % der Probanden männlich und 35,7 % weiblich.

Tabelle 1: Sensitivitätsanalyse – einzelne klinische Studien TESEC05/06/07 (FAS-Populationen mit bestätigter Tuberkulose)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Differenz der Sensitivität, % (95%-KI)	
Klinische Studie	n	Sensitivität, % (95%-KI)	n	Sensitivität, % (95%-KI)	n	Sensitivität, % (95%-KI)	SIILTIBCY - Y - 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)

Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; KI = Konfidenzintervall; FAS = vollständiger Analysesatz; HIV = humanes Immundefizienzvirus; mm = Millimeter; n = Anzahl der Probanden in der Population mit Testergebnis; PPD = tuberkulogereinigtes Proteinderivat RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube-Test. Die Sensitivitätsanalyse wurde *post hoc* durchgeführt. Die Prozentsätze wurden mit n als Nenner berechnet. Das diagnostische Ergebnis des SIILTIBCY-Tests verwendete einen Cut-off-Wert von ≥ 5 mm. Das diagnostische Ergebnis des PPD-Tests verwendete einen Test-Cut-off von ≥ 15 mm für HIV-negative und BCG-geimpfte Probanden und ansonsten 5 mm. Das diagnostische Ergebnis des QFT-Tests basierte auf dem Algorithmus des Herstellers. Die QFT-Unbestimmten wurden in die Analyse entweder als „nicht positiv“ oder „nicht negativ“ einbezogen, je nachdem, ob die Sensitivität bzw. Spezifität von QFT berechnet wurde. Probanden mit Verdacht auf Tuberkulose wurden bei der Sensitivitätsberechnung nicht berücksichtigt.

Tabelle 2: Spezifitätsanalyse – einzelne klinische Studien TESEC05/06 (FAS-Populationen ohne Tuberkulose)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Differenz der Spezifität, % (95%-KI)	
Klinische Studie	n	Spezifität, % (95%-KI)	n	Spezifität, % (95%-KI)	n	Spezifität, % (95%-KI)	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)

Abkürzungen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; KI = Konfidenzintervall; FAS = vollständiger Analysesatz; HIV = humanes Immundefizienzvirus; mm = Millimeter; n = Anzahl der Probanden in der Population mit Testergebnis; PPD = tuberkulingereinigtes Proteinderivat RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube-Test. Die Spezifitätsanalyse wurde *post hoc* durchgeführt. Die Prozentsätze wurden mit n als Nenner berechnet. Das diagnostische Ergebnis des SIILTIBCY-Tests verwendete einen Cut-off-Wert von ≥ 5 mm. Das diagnostische Ergebnis des PPD-Tests verwendete einen Test-Cut-off von ≥ 15 mm für HIV-negative und BCG-geimpfte Probanden und ansonsten 5 mm. Das diagnostische Ergebnis des QFT-Tests basierte auf dem Algorithmus des Herstellers. Die QFT-Unbestimmten wurden in die Analyse entweder als „nicht positiv“ oder „nicht negativ“ einbezogen, je nachdem, ob die Sensitivität bzw. Spezifität von QFT berechnet wurde. Personen mit Verdacht auf Tuberkulose wurden bei der Berechnung der Spezifität nicht berücksichtigt. Die Spezifität wurde in der klinischen Studie TESEC-07 nicht bewertet, da die Studie bei Patienten durchgeführt wurde, bei denen kürzlich eine aktive Tuberkulose diagnostiziert wurde.

Unterstützende Analyse

Eine *Post-hoc*-Analyse der Daten aus den 3 zentralen klinischen Studien (TESEC-05, TESEC-06 und TESEC-07) wurde durchgeführt, um die diagnostische Leistung von SIILTIBCY zu bewerten. Die QFT-Unbestimmten wurden in die Analyse entweder als „nicht positiv“ oder „nicht negativ“ einbezogen, je nachdem, ob die Sensitivität bzw. Spezifität von QFT berechnet wurde. Personen mit Verdacht auf Tuberkulose wurden bei der Berechnung der Sensitivität oder Spezifität nicht berücksichtigt.

Sensitivität

Die Sensitivität wurde bei Probanden mit kulturbestätigter aktiver Tuberkuloseerkrankung in den Studien TESEC-05 und TESEC-07 bewertet. Die Sensitivität von SIILTIBCY (n = 380) betrug 76,8 % (95%-KI: 72,6; 81,1) im Vergleich zu 68,0 % (95%-KI: 64,0; 72,0) für QFT (n = 516) und 85,2 % (95%-KI: 81,6; 88,8) für PPD (n = 378). Der prozentuale Unterschied in der Sensitivität betrug 8,8 % (95%-KI: 2,7; 14,9) im Vergleich zu QFT und -8,3 % (95%-KI: -14,2; -2,5) im Vergleich zu PPD.

Spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 723 pädiatrische Probanden (32 Tage bis 2 Jahre: 115 Probanden; 2 bis 4 Jahre: 156 Probanden; 5 bis 11 Jahre: 312 Probanden; 12 bis 17 Jahre: 140 Probanden) wurden in 2 Phase-3-Studien (TESEC-05 und TESEC-06) mit dem Ziel eingeschlossen, die diagnostische Leistung und Sicherheit von SIILTIBCY bei Kindern und Jugendlichen zu bewerten. Die pädiatrische Gruppe erhielt die gleiche Dosis SIILTIBCY wie die erwachsene Gruppe. Die Verhärtung wurde 2 bis 3 Tage nach der Verabreichung von SIILTIBCY gemessen und der Cut-off für einen positiven Test betrug ≥ 5 mm.

Die Sensitivität und Spezifität von SIILTIBCY in verschiedenen Altersgruppen wurden in einer gepoolten *Post-hoc*-Analyse der 3 zulassungsrelevanten klinischen Studien (TESEC-05, TESEC-06 und TESEC-07) bewertet.

Bei Kindern im Alter von 0 bis 10 Jahren betrug die Sensitivität von SIILTIBCY (n = 5) 80,0 % (95%-KI: 44,9; 100,0) im Vergleich zu 66,7 % (95%-KI: 13,3; 100,0) für QFT (n = 3) und 60,0 % (95%-KI: 17,1; 100,0) für PPD (n = 5). Bei Personen im Alter von 11 bis 25 Jahren betrug die Sensitivität von SIILTIBCY (n = 108) 81,5 % (95%-KI: 74,2; 88,8) im Vergleich zu 76,3 % (95%-KI: 69,1; 83,5) für QFT (n = 135) und 90 % (95%-KI: 84,1; 95,9) für PPD (n = 100).

Bei Kindern im Alter von 0 bis 10 Jahren betrug die Spezifität von SIILTIBCY (n = 85) 81,2 % (95%-KI: 72,9; 89,5) im Vergleich zu 72,3 % (95%-KI: 62,7; 81,9) für QFT (n = 83) und 84,7 % (95%-KI: 77,1; 92,4) für PPD (n = 85). Bei Personen im Alter von 11 bis 25 Jahren betrug die Spezifität von SIILTIBCY (n = 241) 98,3 % (95%-KI: 96,7; 100,0) im Vergleich zu 95,9 % (95%-KI: 93,3; 98,4) für QFT (n = 241) und 97,4 % (95%-KI: 95,1; 99,6) für PPD (n = 191).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es wurde keine pharmakokinetische Studie durchgeführt. Da SIILTIBCY intradermal verabreicht wird, ist die Exposition überwiegend lokal und es wird nur eine sehr geringe systemische Wirkung erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten zu rdESAT-6 (subkutane Verabreichung an Ratten und Hunde) und der Kombination rdESAT-6 + rCFP-10 (subkutane Verabreichung an Ratten) keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Eine Studie zur embryofetalen Entwicklung mit der Kombination von rdESAT-6 + rCFP-10 und Vehikelphenol 0,5 % (in der handelsüblichen Formulierung enthalten), die subkutan an Ratten verabreicht wurde, ergab weder maternale Toxizität noch embryofetale Auffälligkeiten. Die geschätzte humane Äquivalentdosis, bei der keine Wirkungen bei Ratten beobachtet wurden, betrug 4,64 µg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (mehr als das 2 700-Fache der Humandosis) in den Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und 6,08 Mikrogramm (µg)/kg für rdESAT-6 + CFP-10 in der Studie zur embryofetalen Entwicklung (mehr als das 3 500-Fache der Humandosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (E339)
Kaliumdihydrogenorthophosphat (E340)
Kaliumchlorid (E508)
Natriumchlorid
Polysorbat 20 (E432)
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht kann das Produkt nach dem Öffnen maximal 28 Tage bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer klaren Mehrdosen-Durchstechflasche aus Glas mit Stopfen (Brombutylgummi) und einem Kunststoff-Flip-off-Verschluss mit Bördelkappe aus Aluminium. Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

Packungsgrößen

- 1 Mehrdosen-Durchstechflasche
- Bündelpackung mit 10 (10 Packungen zu je 1) Mehrdosen-Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach der Entlassung sollten die Patienten angewiesen werden, die Injektionsstelle sauber zu halten. Das Kratzen der Injektionsstelle sollte vermieden werden, aber im Falle von Juckreiz kann eine kalte Kompresse angewendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Lösung ist zu entsorgen, wenn sichtbare Partikel zu beobachten sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Straße 1
30659 Hannover
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/24/1882/001

EU/1/24/1882/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Januar 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIILTIBCY (0,5 Mikrogramm + 0,5 Mikrogramm)/ml Injektionslösung
Von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene (rdESAT-6 und rCFP-10)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,1 ml) enthält:

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

Jede Durchstechflasche (1 ml) enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenorthophosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Mehrdosen-Durchstechflasche (10 Dosen à 0,1 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intradermale Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen im Kühlschrank lagern und innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Straße 1
30659 Hannover
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1882/001 1 Mehrdosen-Durchstechflasche (10 Dosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml Injektion
rdESAT-6 / rCFP-10
Intradermale Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1-ml-Mehrdosen-Durchstechflasche (10 Dosen à 0,1 ml)

6. WEITERE ANGABEN

Nach dem Öffnen im Kühlschrank lagern und innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.
Verfalldatum:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (BÜNDELPACKUNG - MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIILTIBCY (0,5 Mikrogramm + 0,5 Mikrogramm)/ml Injektionslösung
Von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene (rdESAT-6 und rCFP-10)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,1 ml) enthält:

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

Jede Durchstechflasche (1 ml) enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenorthophosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Bündelpackung: 10 (10 Packungen zu je 1) Mehrdosen-Durchstechflaschen.
Jede Durchstechflasche enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intradermale Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen im Kühlschrank lagern und innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Straße 1
30659 Hannover
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) Mehrdosen-Durchstechflaschen (Bündelpackung) (100 Dosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

DURCHSTECHFLASCHENKARTON (BÜNDELPACKUNG - OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SIILTIBCY (0,5 Mikrogramm + 0,5 Mikrogramm)/ml Injektionslösung
Von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene (rdESAT-6 und rCFP-10)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,1 ml) enthält:

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

Jede Durchstechflasche (1 ml) enthält 10 Dosen zu 0,1 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat, Kaliumdihydrogenorthosphat, Kaliumchlorid, Natriumchlorid, Polysorbat 20, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Packungsbeilage beachten.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Mehrdosen-Durchstechflasche (10 Dosen à 0,1 ml).

Einzelpackungen einer Multipackung können nicht separat verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intradermale Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen im Kühlschrank lagern und innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Straße 1
30659 Hannover
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) Mehrdosen-Durchstechflaschen (Bündelpackung) (100 Dosen)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

SIILTIBCY (0,5 Mikrogramm + 0,5 Mikrogramm)/ml Injektionslösung Von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene (rdESAT-6 und rCFP-10)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie diesen Hauttest erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist SIILTIBCY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SIILTIBCY beachten?
3. Wie ist SIILTIBCY anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist SIILTIBCY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist SIILTIBCY und wofür wird es angewendet?

SIILTIBCY ist zur Anwendung in der Diagnostik bestimmt und enthält als Wirkstoffe zwei tuberkulosespezifische Proteine (Antigene) mit den Namen rdESAT-6 und rCFP-10.

SIILTIBCY wird in die Haut (intradermal) injiziert, um die durch *Mycobacterium tuberculosis* verursachte Infektion (einschließlich Krankheit) bei Erwachsenen und Kindern ab 28 Tagen nachzuweisen.

Zur Interpretation der Testergebnisse wird es zusammen mit anderen medizinischen Verfahren verwendet.

Wenn eine Person mit *Mycobacterium tuberculosis* infiziert wurde, reagiert ihr Immunsystem mit der Produktion von Zytokinen (entzündungsinduzierten Proteinen), die an der Stelle, an der SIILTIBCY injiziert wurde, eine Verhärtung verursachen, die normalerweise 48 bis 72 Stunden nach der Injektion auftritt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von SIILTIBCY beachten?

Sie sollten SIILTIBCY nicht erhalten,

- wenn Sie allergisch gegen die Wirkstoffe in SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10 oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen *Lactococcus lactis* sind, ein Bakterium, das zur Herstellung von SIILTIBCY verwendet wird.
- wenn Sie eine schwere lokale (Haut-) oder allgemeine (überall im Körper) Reaktion auf andere Tuberkulose-Hauttests hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie mit SIILTIBCY getestet werden, wenn:

- Sie sich innerhalb der letzten 6 Wochen einem SIILTIBCY-Test unterzogen haben.
- Sie innerhalb der letzten 4 Wochen mit Lebendimpfstoffen (wie Impfstoffen gegen Masern, Mumps und Röteln) geimpft wurden.
- Sie Medikamente (wie Corticosteroide) einnehmen oder Erkrankungen haben, die das Immunsystem unterdrücken können, wie das humane Immundefizienzvirus (HIV).

Obwohl ein Auftreten für SIILTIBCY nicht bekannt ist, kam es bei anderen Tuberkulose-Hauttests in sehr seltenen Fällen zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) wie Schwellungen der Lippen, des Gesichts und des Rachens, Atembeschwerden und Nesselsucht. Informieren Sie sofort den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, der/das Ihnen diesen Hauttest gegeben hat, oder wenden Sie sich an den nächstgelegenen Arzt oder die Notaufnahme, wenn Sie nach dem Test mit SIILTIBCY eines oder mehrere dieser Symptome aufweisen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine zusätzlichen Warnungen oder Vorsichtsmaßnahmen für Kinder oder Jugendliche.

Andere Arten von Mykobakterien (nicht-tuberkulöse Mykobakterien) und SIILTIBCY

SIILTIBCY ist nicht geeignet, um früheren Kontakt mit Arten von Mykobakterien, die keine Tuberkulose verursachen, oder eine vorherige Impfung mit Bacillus Calmette-Guérin zu identifizieren.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie sich einem Hauttest unterziehen.

Es ist nicht zu erwarten, dass die Durchführung des SIILTIBCY-Tests während der Schwangerschaft und Stillzeit eine schädigende Wirkung hat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SIILTIBCY hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

SIILTIBCY enthält Kalium, Natrium und Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,011 mg Polysorbat 20 pro Dosis entsprechend 0,11 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist SIILTIBCY anzuwenden?

Der Arzt oder das medizinische Fachpersonal injiziert SIILTIBCY in die obere Hautschicht Ihres Unterarms.

Die empfohlene Dosis beträgt 0,1 ml. Die Dosis ist in allen Altersgruppen gleich.

Nach der Injektion erscheint eine Papel (erhabene Beule auf der Haut) mit einem Durchmesser von 8-10 Millimetern, die etwa 10 Minuten lang verbleibt. An der Injektionsstelle können Rötungen und Verhärtungen der Haut auftreten. Nach der Injektion wird Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Sie möglicherweise mindestens 15 Minuten lang auf Anzeichen einer allergischen Reaktion überwachen.

Sie sollten die Injektionsstelle sauber halten; kratzen Sie nicht an der Injektionsstelle, und im Falle von Juckreiz kann eine kalte Kompresse aufgetragen werden.

Für die Testablesung sollten Sie nach 48 bis 72 Stunden zu Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zurückkehren, um das Ergebnis zu überprüfen. Wenn eine Rötung oder eine Verhärtung aufgetreten ist, sollte diese nach dieser Zeit zurückgehen.

Detaillierte Informationen zur Verabreichungsmethode von SIILTIBCY und zur Bewertung des Ergebnisses finden Sie im Abschnitt „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt“.

Die SIILTIBCY-Tests werden durch eine vorherige Impfung mit dem Impfstoff Bacillus Calmette-Guérin (BCG) nicht beeinflusst.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Obwohl ein Auftreten für SIILTIBCY nicht bekannt ist, kam es bei anderen Tuberkulose-Hauttests in sehr seltenen Fällen zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen (Anaphylaxie) wie Schwellungen der Lippen, des Gesichts und des Rachens, Atembeschwerden und Nesselsucht. Wenn Sie eine dieser Reaktionen bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, das Ihnen diesen Hauttest gegeben hat, oder wenden Sie sich an den nächstgelegenen Arzt oder die Notaufnahme.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Pruritus (Juckreiz) an der Injektionsstelle

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hämatom (Bluterguss) an der Injektionsstelle
- Vesikel (Flecken) an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen
- Verhärtung (Hautverhärtung) an der Injektionsstelle
- Schwellung an der Injektionsstelle
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Ausschlag an der Injektionsstelle
- Erythem (Rötung) an der Injektionsstelle

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Lymphadenopathie (Schwellung der Lymphknoten)
- Fieber
- Geschwüre an der Injektionsstelle
- Blutung an der Injektionsstelle
- Unwohlsein (allgemeines Gefühl von Unbehagen, Krankheit oder mangelndem Wohlbefinden)
- Schwindelgefühl
- Ausschlag
- Pruritus (Juckreiz)
- Myalgie (Muskelschmerzen)
- Fatigue (Müdigkeit)

- Verfärbung (verfärbte Haut) an der Injektionsstelle
- Schmerzen in den Extremitäten (Hände, Arme, Füße oder Beine)
- Schmerzen
- Gastroenteritis (Entzündung von Magen und Darm)
- Durchfall
- Influenza-ähnliche (grippeähnliche) Erkrankung
- Übelkeit

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Lymphadenitis (Infektion der Lymphknoten)
- Hepatitis (Leberentzündung)
- Urtikaria (juckende und erhabene rote Hautpartien) an beliebigem Körperteil
- Schmerzen in der Achselhöhle
- Kopfbeschwerden
- Schüttelfrost
- Hypästhesie (Taubheitsgefühl an der Injektionsstelle)
- Papel (erhabene Beule) an der Injektionsstelle
- Urtikaria (juckende und erhabene rote Hautpartien) an der Injektionsstelle
- Knötchen (geschwollene Beule) an der Injektionsstelle
- Entzündung an der Injektionsstelle
- Eosinophilie (Zunahme der weißen Blutkörperchen)
- Nächtliche Schweißausbrüche
- Arthritis (Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken)
- Erbrechen
- Erhöhte Transaminasen (erhöhte Blutwerte von Leberenzymen)
- Parästhesien (Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Prickeln) an beliebigem Körperteil
- Gelbsucht (gelbe Farbe von Haut und Augen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist SIILTIBCY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Durchstechflasche nach „verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem Öffnen kann die Durchstechflasche bis zu 28 Tage lang verwendet werden, sofern sie im Kühlschrank (2 °C-8 °C) aufbewahrt wird.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was SIILTIBCY enthält

- Die Wirkstoffe sind: von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete Antigene rdESAT-6 und rCFP-10.
Eine Dosis (0,1 ml) SIILTIBCY enthält 0,05 Mikrogramm rdESAT-6 und 0,05 Mikrogramm rCFP-10.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (E339), Kaliumdihydrogenorthosphat (E340), Kaliumchlorid (E508), Natriumchlorid, Polysorbat 20 (E432), Phenol und Wasser für Injektionszwecke. Siehe Abschnitt 2 „SIILTIBCY enthält Kalium, Natrium und Polysorbat 20“.

Wie SIILTIBCY aussieht und Inhalt der Packung

SIILTIBCY Injektionslösung (Injektion) ist eine klare, farblose bis blassgelbe Lösung. Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn sichtbare Partikel festgestellt werden.

SIILTIBCY ist in einer Packung mit 1 Mehrdosen-Durchstechflasche aus Glas oder in Bündelpackungen mit 10 (10 Packungen zu je 1) Mehrdosen-Durchstechflaschen aus Glas mit jeweils 1 ml erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Straße 1
30659 Hannover
Deutschland

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

SIILTIBCY sollte von medizinischem Fachpersonal, welches für die Mantoux-Technik geschult ist, vorbereitet und durch intradermale Injektion verabreicht werden. Das Arzneimittel sollte unter ausreichender Handhygiene und aseptischer Anwendung wie folgt verabreicht werden:

- 0,1 ml von SIILTIBCY mit einer 1-ml-Spritze mit Kurzschliffnadel aufziehen. Vor dem Aufziehen von SIILTIBCY aus der Mehrdosen-Durchstechflasche muss die Luft aus der Spritze entfernt werden. Wenn die Durchstechflasche bereits geöffnet wurde, vor der Anwendung mit einem Alkoholtupfer abtupfen und trocknen lassen.
- 0,1 ml SIILTIBCY intradermal im mittleren Drittel des Unterarms mittels Mantoux-Technik verabreichen. Die Haut sollte daher leicht gedehnt und die Nadel fast parallel zur Hautoberfläche mit dem Schliff nach oben gehalten werden. Die Nadelspitze in die oberflächliche Schicht der Dermis einführen. Es muss sichergestellt sein, dass die Nadel während der Injektion durch die Epidermis sichtbar ist. Den Test nicht an Narben, Ausschlägen, Verbrennungen oder Tätowierungen anwenden.

- Die aufgezogene 0,1-ml-Lösung langsam injizieren. Es erscheint eine leicht erbleichte Papel von 8 bis 10 Millimeter Durchmesser, die nach ca. 10 Minuten verschwinden sollte. Wenn die Papel nicht erscheint, am anderen Arm oder am selben Arm mindestens 4 cm von der ersten Injektionsstelle entfernt eine erneute Injektion von 0,1 ml SIILTIBCY verabreichen.

Nach dem Test wird eine engmaschige Beobachtung des Probanden für mindestens 15 Minuten empfohlen.

Messung der Reaktion

Intradermal injiziertes SIILTIBCY kann eine Verhärtung an der Injektionsstelle verursachen. Die Verhärtung ist als erhabener Bereich mit klar definiertem Rand an der und um die Injektionsstelle herum zu erkennen. Obwohl sie von einem Erythem begleitet werden kann, sollte nur die Verhärtung gemessen werden.

Die Verhärtung sollte 48 bis 72 Stunden nach der Injektion gemessen werden. Den Durchmesser der Verhärtung mit einem Lineal quer zur Längsachse des Unterarms messen. Um die Messung zu erleichtern, wird die Anwendung eines flexiblen (oder leicht biegbaren) Lineals vorgeschlagen.

Normalerweise nehmen die Verhärtung und das Erythem nach 4 Tagen ab und verschwinden innerhalb von 28 Tagen nach der Injektion.

Auswertung

Als positives Testergebnis gilt eine Verhärtung von ≥ 5 mm, die auf eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* hinweist.