

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskukset pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektioneste, liuos
Mycobacterium tuberculosis -bakteerista peräisin olevat antigeenit (rdESAT-6 ja rCFP-10)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,1 mL) sisältää 0,05 mikrogrammaa rdESAT-6* ja 0,05 mikrogrammaa rCFP-10**.

*Rekombinantti dimeeri *Mycobacterium tuberculosis* -alkuvaiheen erityisantigeenista¹

**Rekombinantti *Mycobacterium tuberculosis* -viljelysuodosproteiini¹

¹Tuotettu *Lactococcus lactis* -soluissa

Moniannospullo.

Yksi injektioampulli (1 mL) sisältää 10 0,1 mL:n annosta.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan.

Yksi annos (0,1 mL) sisältää 0,011 mg polysorbaatti 20:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 7,2–7,6.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

SIILTIBCY on tarkoitettu diagnostiseksi apuvälineeksi *Mycobacterium tuberculosis* -infektion, mukaan lukien sairauden, toteamiseksi aikuisilla ja vähintään 28 päivän ikäisillä lapsilla.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

SIILTIBCY-valmisteen annos on 0,1 mL.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tietoja SIILTIBCY-valmisteen turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla on rajoitetusti. Annosta ei tarvitse muuttaa tässä ryhmässä.

Pediatriset potilaat

SIILTIBCY-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 28 päivän ikäisten vastasyntyneiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

SIILTIBCY tulee valmistella ja antaa ihonsisäisenä pistoksena terveydenhuollon ammattilaisen toimesta, joka on koulutettu Mantoux-tekniikkaan. Lääkevalmiste tulee antaa aseptisin tekniikoin ja riittävästä käsihygieniasta huolehtien seuraavasti:

- Ota 0,1 mL SIILTIBCY-valmistetta 1 mL:n ruiskulla, jossa on tylpästi viistottu neula. Ennen kuin vedät SIILTIBCY-valmistetta moniannospullostasta, poista ilma ruiskusta. Jos pullo on jo avattu, pyyhi se alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.
- Anna 0,1 mL SIILTIBCY-valmistetta ihonsisäisesti kyynärvarren keskikolmannekseen käyttäen Mantoux-tekniikkaa. Venytä ihoa hieman ja pidä neula lähes ihon suuntaisesti viiste ylöspäin. Pistä neulan kärki ihon pinnalliseen kerrokseen. Varmista, että neula on näkyvässä epidermisen läpi injektion aikana. Älä pistä alueelle, jossa on arpia, ihottumaa, palovammoja tai tatuointeja.
- Injektoi hitaasti 0,1 mL liuosta. Pieni valkea papula, jonka halkaisija on 8–10 millimetriä, ilmestyy ja sen tulisi hävitä noin 10 minuutin kuluttua. Jos papulaa ei ilmesty, toista uusi 0,1 mL:n SIILTIBCY-pistos toisessa käsivarressa tai samassa käsivarressa vähintään 4 cm päässä ensimmäisestä pistoskohdasta.

Reaktion arviointi

Ihonsisäisesti annettu SIILTIBCY voi aiheuttaa kovettuman pistoskohdassa. Kovettuma näkyy kohonneena alueena, jolla on selvä reuna pistoskohdan ympärillä. Vaikka kovettumaan voi liittyä punoitusta, vain kovettuma tulee mitata.

Kovettuma mitataan 48–72 tunnin kuluttua pistoksesta koulutetun terveydenhuollon ammattilaisen toimesta. Kovettuman halkaisija mitataan poikittain kyynärvarren pitkittäisakseliin nähden viivoittimella. Joustava (tai helposti taipuva) viivain helpottaa mittausta.

Normaalisti kovettuma ja punoitus vähenevät 4 päivän jälkeen ja häviävät 28 päivän kuluessa pistoksesta.

Tulkinta

Kovettuma, jonka halkaisija on ≥ 5 mm, katsotaan positiiviseksi tulokseksi, joka viittaa *Mycobacterium tuberculosis* -infektioon.

Ihostestin tulosten tulkinnessa tulee huomioida käyttötilanteen erityispiirteet ja riskinarviointi. Tuloksia voidaan täydentää röntgentutkimuksilla ja muilla diagnostisilla arvioilla.

Testin suorittaminen ennen 6–8 viikkoa *Mycobacterium tuberculosis* -altistuksesta voi johtaa väärään negatiiviseen tulokseen.

Väärin positiivisten tulosten riski voi kasvaa, jos SIILTIBCY toistetaan 6 viikon sisällä. Siksi vähintään 6 viikon välin noudattaminen on suositeltavaa toistuvissa tuberkuloositesteissä. Tämä voi

olla tärkeää seulottaessa henkilöitä, esimerkiksi terveydenhuollon ammattilaisia ja aktiivisten tuberkuloositapausten (ts. indeksitapaus) kontakteja.

Kuten kaikissa diagnostisissa välineissä, myös tässä on mahdollista saada vääriä negatiivisia tuloksia (katso lisätietoja kohdasta 5.1). Jos testi on negatiivinen, mutta kliininen epäily on suuri, tulee suorittaa lisätutkimuksia.

Aikaisempi rokottaminen Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -rokotteella ei vaikuta testituloksiin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Yliherkkyys *Lactococcus lactis* -bakteerille.

Vaikea-asteinen paikallinen tai systeeminen reaktio muille *Mycobacterium tuberculosis* -bakteerista peräisin oleville tuotteille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleiset suositukset

Anafylaksia

Anafylaktiset tai muut allergiatyyppiset reaktiot ovat mahdollisia SIILTIBCY-valmisteen antamisen jälkeen. Tällaisia reaktioita varten tulee olla asianmukaiset välineet saatavilla testin suorittamisen aikana. Testin jälkeen suositellaan tarkkailua vähintään 15 minuutin ajan.

Antoreitti

SIILTIBCY-valmistetta annettaessa Mantoux-tekniikan noudattaminen on oleellista luotettavien tulosten saamiseksi. Vältä subkutaanista tai lihaksensisäistä injektiota.

Erityisryhmät

Vaste SIILTIBCY-valmisteelle voi olla heikompi tai antaa vääriä negatiivisia tuloksia immuunipuutteisilla henkilöillä, mukaan lukien immunosuppressiivista hoitoa saavat ja HIV-positiiviset potilaat, jos CD4⁺-solujen (T-lymfosyyttien) määrä on <100 solua/mm³. Positiivinen testitulos osoittaa *Mycobacterium tuberculosis* -infektion riippumatta CD4⁺-solujen määrästä.

Iäkkäillä voi olla suurempi riski saada vääriä negatiivisia tuloksia johtuen immuunivasteen heikentymisestä iän myötä.

Altistuminen atyyppisille mykobakteereille

SIILTIBCY ei tunnista henkilöitä, jotka ovat altistuneet atyyppisille mykobakteereille tai jotka ovat saaneet Bacillus Calmette-Guérin -rokotteen tai hoidon, joten sitä ei tulisi käyttää tähän tarkoitukseen.

Aktiivisen tuberkuloosin diagnosointi

SIILTIBCY-valmistetta ei voida käyttää ainoana välineenä aktiivisen tuberkuloositaudin diagnosoimiseksi. Epäiltäessä aktiivista tuberkuloosia tulee lisäksi tehdä riskinarviointi, röntgentutkimus ja muita diagnostisia tutkimuksia.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,011 mg polysorbaatti 20:tä per annos, joka vastaa 0,11 mg/mL. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kuten muidenkin *Mycobacterium tuberculosis* -ihotestien kohdalla, reaktio SIILTIBCY-valmisteelle voi heikentyä henkilöillä, jotka saavat kortikosteroideja tai immunosuppressiivisia aineita.

Heikentynyttä reaktiota voidaan havaita, jos SIILTIBCY-valmistetta käytetään elävien rokotteiden, kuten tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokko-rokotteiden, antamisen jälkeen. Tämä heikentynyt reaktiokyky voi johtaa väärin negatiivisiin tuloksiin. Siksi SIILTIBCY tulee antaa joko ennen rokotusta tai samaan aikaan sen kanssa tai rokotuksen jälkeen tulee odottaa 4 viikkoa ennen SIILTIBCY-valmisteen antamista.

Riippumatta muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä, positiivinen testitulos osoittaa *Mycobacterium tuberculosis* -infektion.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

SIILTIBCY-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Raskaudenaikaisia vaikutuksia ei ole odotettavissa, sillä systeeminen altistus SIILTIBCY-valmisteelle on erittäin pieni. SIILTIBCY-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana.

Imetys

Vaikutuksia imetettäviin vauvoihin ei ole odotettavissa, sillä imettävän naisen systeeminen altistus SIILTIBCY-valmisteelle on erittäin pieni. Ihotesti voidaan tehdä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeita ei ole tehty SIILTIBCY-valmisteen vaikutuksista hedelmällisyyteen. Koska ihmisillä systeeminen altistus SIILTIBCY-valmisteelle on erittäin pieni, sen ei odoteta vaikuttavan miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

SIILTIBCY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Alla esitetty turvallisuusprofiili perustuu tietoihin, jotka on saatu 7 kliinisestä tutkimuksesta (TESEC-01–TESEC-07), joissa SIILTIBCY-valmistetta annettiin 2 960 henkilölle (32 päivän ikäisistä 76 vuoden ikäisiin) (taulukko 1).

Yleisimmät haittavaikutukset olivat pistoskohdan kutina (20 %), pistoskohdan kipu (8 %) ja pistoskohdan hematooma (6 %).

Haittavaikutusten luettelo taulukossa

Raportoidut haittavaikutukset on listattu seuraavan esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset (ADRs) on ryhmitelty MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: SIILTIBCY-valmisteen yhteydessä raportoidut haittavaikutukset (vauvat, lapset, nuoret ja aikuiset yhteensä)

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	Gastroenteriitti
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Lymfadenopatia
	Harvinainen	Lymfadeniitti
		Eosinofilia
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus
	Harvinainen	Pään epämukavuus
		Parestesia
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Ripuli
		Pahoinvointi
	Harvinainen	Oksentelu
Maksa ja sappi	Harvinainen	Hepatiitti
		Keltaisuus
		Suurentuneet transaminaasiarvot
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Ihottuma
		Kutina
	Harvinainen	Yöhikoilu
		Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Kipu raajoissa
	Harvinainen	Lihaskipu
		Niveltulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Pistoskohdan kutina
	Yleinen	Pistoskohdan hematooma

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
		Pistoskohdan rakkulat
		Pistoskohdan kovettuma [#]
		Pistoskohdan turvotus
		Pistoskohdan kipu
		Pistoskohdan ihottuma
		Pistoskohdan punoitus
	Melko harvinainen	Pistoskohdan haavauma
		Pistoskohdan verenvuoto
		Kuume
		Huonovointisuus
		Väsymys
		Pistoskohdan värimuutos
		Kipu
		Influenssan kaltainen sairaus
	Harvinainen	Kipu kainalossa
		Pistoskohdan tulehdus
		Pistoskohdan urtikaria
		Pistoskohdan kyhmy
		Pistoskohdan papula
		Vilunväristykset
		Hypoestesia pistoskohdassa

[#]: Katso tarkemmat tiedot kohdasta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pistoskohdan reaktiot

Lievät pistoskohdan reaktiot olivat yleisiä ja niihin kuului kutinaa, kipua, hematoomia, ihottumaa, rakkuloita, kovettumaa, punoitusta ja turvotusta. Kovettuma ja punoitus ovat odotettavissa olevia reaktioita henkilöillä, jotka ovat saaneet *Mycobacterium tuberculosis* -infektion. Kovettumat, joiden koko on yli 50 mm, ja punoitukset, joiden koko on yli 80 mm, ovat melko harvinaisia. Pistoskohdan reaktiot olivat yleensä ohimeneviä ja vähenivät normaalisti 4 päivän kuluessa ja hävisivät 28 päivän sisällä.

Erityisryhmät

SIILTIBCY-valmistetta koskevissa kliinisissä tutkimuksissa HIV-positiiviset potilaat otettiin mukaan, jos he saivat antiretroviraalista hoitoa, mutta potilaat, joilla oli diagnosoitu AIDS, jätettiin pois. Saatavilla olevien tietojen perusteella HIV-positiivisten potilaiden haittavaikutusten esiintyvyys, tyyppi ja vakavuus olivat yleisesti ottaen samankaltaisia kuin yleisessä aikuisväestössä.

Pediatriset potilaat

Lasten ja nuorten turvallisuusarviointi perustuu kahteen vaiheen 3 tutkimukseen, TESEC-05 ja TESEC-06, joissa yhteensä 723 lasta ja nuorta (ikä 32 päivää – 17 vuotta) sai SIILTIBCY-valmistetta (katso kohta 5.1). Yleisesti ottaen vauvojen, lasten, nuorten ja aikuisten turvallisuusprofiilit olivat samankaltaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty.

Vaikutusmekanismi

SIILTIBCY sisältää kaksi rekombinanttia *Mycobacterium tuberculosis* -spesifistä antigeenia, rDESAT-6 ja rCFP-10. Mikäli henkilöllä on *Mycobacterium tuberculosis* -infektio, SIILTIBCY indusoi viivästyneen yliherkkyyssreaktion, jota säätelevät sytokiinit, jotka erittyvät tyypin 1 auttaja-T-soluista SIILTIBCY-valmisteen sisältämien antigeenien aiheuttaman stimulaation jälkeen.

Tämä reaktio näkyy kovettumana pistoskohdassa. Kovettuma saavuttaa maksiminsa 48–72 tunnin kuluessa lääkkeen annostelusta.

Kliininen teho

SIILTIBCY-valmisteen diagnostista suorituskkyä *Mycobacterium tuberculosis* -infektion tunnistamiseksi arvioitiin kolmessa keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa TESEC-05, TESEC-06 ja TESEC-07 (taulukko 2, taulukko 3) ja sitä verrattiin muihin hyväksyttyihin diagnostisiin immunologisiin tuberkuloositesteihin, jotka olivat tuberkuliinipuhdistettu proteiinijohdannainen Statens Serum Instituutista (SSI) (PPD RT 23 SSI, jäljempänä PPD) ja QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

SIILTIBCY-valmisteen herkkyys- ja spesifisyysvertailu muihin diagnostisiin testeihin (QFT ja PPD) suoritettiin post-hoc-analyysinä täysanalyysi (FAS) -populaatiossa, jolla oli vahvistettu tuberkuloosi ja negatiivisessa kontrolliryhmässä (taulukot 2 ja 3).

TESEC-05

Tämä vaiheen 3 tutkimus vertasi SIILTIBCY-valmisteen diagnostista suorituskkyä QFT:hen, yhdistettynä kaksoissokkoutettuun, satunnaistettuun ”split-body”-arvioon SIILTIBCY-valmisteesta ja PPD:stä. Tutkimuksen ensisijaiset tavoitteet olivat arvioida SIILTIBCY-valmisteen suorituskkyä iän, HIV-statuksen ja CD4+-solujen määrän mukaan sekä arvioida SIILTIBCY-valmisteen kliinistä turvallisuutta erityisesti lapsilla ja HIV-positiivisilla henkilöillä. Ensisijainen päätetapahtuma oli SIILTIBCY-valmisteen testiposiitivisuus, ja toissijaiset päätetapahtumat olivat vertailuja SIILTIBCY-valmisteen, PPD:n ja QFT:n testiposiitivisuudesta sekä herkkyydestä ja spesifisyydestä.

Tutkimus toteutettiin Etelä-Afrikassa, jossa tuberkuloosi on endeeminen, HIV-infektion esiintyvyys on korkea ja BCG-rokotus tehdään syntymän yhteydessä.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 1 190 henkilöä, joista 1 090 oli epäiltyjä tuberkuloositapauksia (0–65-vuotiaita). Näistä 299 (25,1 %) oli HIV-positiivisia ja 882 (74,1 %) oli saanut BCG-rokotteen. Osallistujien keskimääräinen ikä oli 22,5 vuotta (keskihajonta [SD] 18,3 vuotta, vaihteluväli 1 kuukaudesta 65 vuoteen). Sukupuolijakauma oli lähes 50 % (naisia 49,5 % ja miehiä 50,5 %). Negatiivinen kontrolliryhmä (n = 100) koostui lapsista, joiden ikä oli 5–11 vuotta ja joilla ei ollut tunnettua kontaktia tuberkuloosiin sairastuneisiin henkilöihin eikä tuberkuloosin oireita.

Osallistujat satunnaistettiin saamaan SIILTIBCY- ja PPD-injektiot kumpaankin käsivarteen (split-body-menetelmä); verinäytteet QFT-analyysiä varten kerättiin ennen ihotestien antamista, ja testiposiitivisuuden määrät vertailtiin.

TESEC-06

Tässä kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa split-body-menetelmää käyttäneessä vaiheen 3 tutkimuksessa, joka toteutettiin 13 keskuksessa Espanjassa, verrattiin SIILTIBCY-valmisteen diagnostista suorituskykyä QFT:hen neljässä riskiryhmässä (negatiivinen kontrolli, satunnaiset kontaktit, läheiset kontaktit ja positiiviset kontrollit). Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida, näkyykö SIILTIBCY-valmisteen testiposiitivisuudessa suuntaus *Mycobacterium tuberculosis* -infektion riskin kasvaessa (negatiivisesta kontrollista satunnaisiin kontakteihin ja läheisiin kontakteihin). Toissijaisia tuloksia olivat vertailut SIILTIBCY-valmisteen, QFT:n ja PPD:n testiposiitivisuuden, herkkyyden ja spesifisyyden välillä.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 979 soveltuvaa henkilöä (ikä 0–76 vuotta), joista 263 oli negatiivisia kontrolleja, 299 satunnaisia kontakteja, 316 läheisiä kontakteja ja 101 tuberkuloosipotilaita. Kaikkien osallistujien keski-ikä oli 30,6 vuotta (keskihajonta 14,5 vuotta). Yhteensä 53,5 % osallistujista oli naisia ja 46,5 % miehiä. Osallistujista 366 (37,4 %) oli saanut BCG-rokotteen. Kaikille satunnaisille ja läheisille kontakteille sekä positiivisen kontrollin ryhmään kuuluville annettiin kaksoisinjektiot SIILTIBCY- ja PPD-valmistetta. Negatiivisessa kontrolliryhmässä 213 henkilöä sai kaksoisinjektiot SIILTIBCY- ja PPD-valmistetta eri käsivarsiin, ja 50 henkilön alaryhmälle annettiin vain SIILTIBCY tarkoituksena arvioida, vaikuttaako PPD:n samanaikainen anto vasteisiin SIILTIBCY-valmisteelle. QFT-testit tehtiin kaikille yli 5-vuotiaille henkilöille ennen ihotestien antamista, jotta vältettäisiin mahdolliset vahvistumisvasteet.

TESEC-07

Tämä oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu ja kontrolloitu vaiheen 2/3 kliininen tutkimus, johon osallistui aikuisia, joilla oli hiljattain diagnosoitu, aktiivinen keuhkotuberkuloosi (PTB) ja jotka olivat saaneet hoitoa alle 2 viikkoa. Tutkimus toteutettiin 7 keskuksessa Etelä-Afrikassa. Ensisijaisena tutkimustavoitteena oli tutkia ja verrata SIILTIBCY- ja PPD-valmisteen kovettumakokoa, kun ne annettiin joko yksin tai samanaikaisesti eri käsivarsiin, sekä arvioida, vaikuttavatko SIILTIBCY- ja PPD-valmisteen samanaikaiset injektiot testien herkkyyteen. Toissijaisena tavoitteena oli verrata SIILTIBCY-valmisteen testiposiitivisuutta (herkkyyttä) PPD:hen ja QFT:hen.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 456 soveltuvaa aikuista (ikä 18–67 vuotta), jotka satunnaistettiin yhteen kolmesta hoitoryhmästä saamaan joko SIILTIBCY (n = 1534), PPD (n = 149) tai SIILTIBCY ja PPD (n = 153) toiseen kyynärvarteen. Verinäytteet QFT-testiä varten otettiin ennen ihotestien antamista.

FAS-populaatiossa SIILTIBCY-ryhmän keski-ikä (keskihajonta) oli 37,2 vuotta (12,7 vuotta), PPD-ryhmässä 36,3 vuotta (11,8 vuotta) ja SIILTIBCY- ja PPD-ryhmässä 35,3 vuotta (11,5 vuotta). Yhteensä 64,3 % osallistujista oli miehiä ja 35,7 % naisia.

Taulukko 2: Herkkyysanalyysi – yksittäiset kliiniset tutkimukset TESEC-05/-06/-07 (FAS-populaatiot, joilla on vahvistettu tuberkuloosi)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Ero herkkydessä, % (95 %-n CI)	
Kliininen tutkimus	n	Herkkyys, % (95 %-n CI)	n	Herkkyys, % (95 %-n CI)	n	Herkkyys, % (95 %-n 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)

Lyhenteet: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = luottamusväli (confidence interval); FAS = täysanalyysipopulaatio (full analysis set); HIV = ihmisen immuunikatovirus (human immunodeficiency virus); mm = millimetri; n = henkilöiden lukumäärä, joilla on testitulokset; PPD = tuberkuliinin puhdistettu proteiinijohdannainen RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. Herkkyysanalyysi suoritettiin jälkikäteen (*post hoc*). Prosenttiosuudet laskettiin käyttäen n-arvoa nimittäjänä. SIILTIBCY-testin diagnostinen tulos perustui ≥ 5 mm:n raja-arvoon. PPD-testin diagnostinen tulos käytti ≥ 15 mm:n raja-arvoa HIV-negatiivisilla ja BCG-rokotetuilla henkilöillä, ja 5 mm muuten. QFT-testin diagnostinen tulos perustui valmistajan algoritmiin. QFT-testin epämääräiset tulokset otettiin huomioon joko ”ei positiivisina” tai ”ei negatiivisina” siitä riippuen, laskettiinko QFT:n herkkyys tai vastaavasti spesifisyys. Tuberkuloosiepäilyissä olevia henkilöitä ei otettu mukaan herkkyuden laskentaan.

Taulukko 3: Spesifisyysanalyysi – yksittäiset kliiniset tutkimukset TESEC-05/-06 (FAS-populaatiot ilman tuberkuloosia)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Ero spesifisyydessä, % (95% CI)	
Kliininen tutkimus	n	Spesifisyys, % (95 %-n CI)	n	Spesifisyys, % (95 %-n CI)	n	Spesifisyys, % (95 %-n 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)

Lyhenteet: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = luottamusväli; FAS = täysanalyysijoukko; HIV = ihmisen immuunikatovirus; mm = millimetri; n = henkilöiden lukumäärä, joilla on testitulokset; PPD = tuberkuliinin puhdistettu proteiinijohdannainen RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. Spesifisyyden analyysi suoritettiin jälkikäteen (*post hoc*). Prosenttiosuudet laskettiin käyttäen n-arvoa nimittäjänä. SIILTIBCY-testin diagnostinen tulos perustui ≥ 5 mm:n raja-arvoon. PPD-testin diagnostinen tulos käytti ≥ 15 mm:n raja-arvoa HIV-negatiivisilla ja BCG-rokotetuilla henkilöillä, ja 5 mm muuten. QFT-testin diagnostinen tulos perustui valmistajan algoritmiin. QFT-testin epämääräiset tulokset otettiin huomioon joko ”ei positiivisina” tai ”ei negatiivisina” siitä riippuen, laskettiinko QFT:n herkkyys tai vastaavasti spesifisyys. Tuberkuloosiepäilyissä olevia henkilöitä ei otettu mukaan spesifisyyden laskentaan. Spesifisyyttä ei arvioitu TESEC-07-tutkimuksessa, sillä tutkimus tehtiin äskettäin aktiivisella tuberkuloosilla diagnosoiduilla potilailla.

Tukianalyysi

Jälkikäteen (*post hoc*) tehtiin analyysi yhdistämällä kolmen keskeisen kliinisen tutkimuksen (TESEC-05, TESEC-06 ja TESEC-07) tiedot SIILTIBCY-valmisteen diagnostisen suorituskäytön arvioimiseksi. QFT-testin epämääräiset tulokset otettiin huomioon joko ”ei positiivisina” tai ”ei negatiivisina” siitä

riippuen, laskettiin QFT:n herkkyys tai vastaavasti spesifisyys. Tuberkuloosiepäilyissä olevia henkilöitä ei otettu mukaan herkkyyden tai spesifisyyden laskentaan.

Herkkyys

Herkkyyttä arvioitiin TESEC-05 ja TESEC-07 -tutkimusten viljelyvarmistettua aktiivista tuberkuloosia sairastavilla potilailla. SIILTIBCY-valmisteen (n = 380) herkkyys oli 76,8 % (95 %:n CI: 72,6; 81,1) verrattuna 68,0 %:iin (95 %:n CI: 64,0; 72,0) QFT-testissä (n = 516) ja 85,2 %:iin (95 %:n CI: 81,6; 88,8) PPD-testissä (n = 378). Ero herkkyydessä oli 8,8 % (95 %:n CI: 2,7; 14,9) verrattuna QFT-testiin ja -8,3 % (95 %:n CI: -14,2; -2,5) verrattuna PPD-testiin.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Yhteensä 723 pediatria potilasta (32 päivää – 2 vuotta: 115 henkilöä; 2–4 vuotta: 156 henkilöä; 5–11 vuotta: 312 henkilöä; 12–17 vuotta: 140 henkilöä) osallistui kahteen vaiheeseen 3 tutkimukseen, TESEC-05 ja TESEC-06, joissa arvioitiin SIILTIBCY-valmisteen diagnostinen suorituskyky ja turvallisuus lapsilla. Lapsille annettiin sama annos SIILTIBCY-valmistetta kuin aikuisille. Kovettuman koko mitattiin 2–3 päivän kuluttua SIILTIBCY-injektion jälkeen, ja positiivisen testin raja-arvona pidettiin ≥ 5 mm.

Herkkyyttä ja spesifisyyttä eri ikäryhmissä arvioitiin jälkikäteen tehdyssä yhdistetyssä analyysissä kolmesta keskeisestä kliinisestä tutkimuksesta (TESEC-05, TESEC-06 ja TESEC-07).

0–10-vuotiailla lapsilla SIILTIBCY-valmisteen (n = 5) herkkyys oli 80,0 % (95 %:n CI: 44,9; 100,0) verrattuna QFT-testin herkkyyteen 66,7 % (95 %:n CI: 13,3; 100,0) (n = 3) ja PPD-testin herkkyyteen 60,0 % (95 %:n CI: 17,1; 100,0) (n = 5). 11–25-vuotiailla SIILTIBCY-valmisteen (n = 108) herkkyys oli 81,5 % (95 %:n CI: 74,2; 88,8) verrattuna QFT:n herkkyyteen 76,3 % (95 %:n CI: 69,1; 83,5) (n = 135) ja PPD-testin herkkyyteen 90 % (95 %:n CI: 84,1; 95,9) (n = 100).

0–10-vuotiailla lapsilla SIILTIBCY-valmisteen (n = 85) spesifisyys oli 81,2 % (95 %:n CI: 72,9; 89,5) verrattuna QFT-testin spesifisyyteen 72,3 % (95 %:n CI: 62,7; 81,9) (n = 83) ja PPD-testin spesifisyyteen 84,7 % (95 %:n CI: 77,1; 92,4) (n = 85). 11–25-vuotiailla SIILTIBCY-valmisteen spesifisyys (n = 241) oli 98,3 % (95 %:n CI: 96,7; 100,0) verrattuna QFT:n spesifisyyteen 95,9 % (95 %:n CI: 93,3; 98,4) (n = 241) ja PPD:n spesifisyyteen 97,4 % (95 %:n CI: 95,1; 99,6) (n = 191).

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettistä tutkimusta ei ole tehty. Koska SIILTIBCY annetaan ihon sisäisesti, altistus on pääasiassa paikallista, ja systeemisiä vaikutuksia odotetaan olevan vain vähän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliiniset tiedot rdESAT-6:sta (annettu ihonalaisesti rotalle ja koiralle) sekä yhdistelmästä rdESAT-6 + rCFP-10 (annettu ihonalaisesti rotalle) eivät osoita erityistä riskiä ihmisille tavanomaisissa akuutin ja toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa.

Yhdistelmä rdESAT-6 + rCFP-10 ja vehikkeli fenoli 0,5 % (sisältyy kaupalliseen valmisteeseen) eivät aiheuttaneet toksisia vaikutuksia emolle tai sikiön epämuodostumia, kun niitä annettiin ihonalaisesti rotalle alkiokehityksen aikana. Arvioitu ihmiselle turvallinen annos, jossa ei havaittu vaikutuksia rotilla, oli 4,64 mcg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (yli 2700 kertaa korkeampi kuin ihmisen annos) toistetun annoksen toksisuustutkimuksissa ja 6,08 mcg/kg rdESAT-6 + CFP-10 alkiokehityksen tutkimuksessa (yli 3500 kertaa korkeampi kuin ihmisen annos).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetyfosfaattidihydraatti (E339)
Kaliumdivetyortofosfaatti (E340)
Kaliumkloridi (E508)
Natriumkloridi
Polysorbaatti 20 (E432)
Fenoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta.

Avaamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käyttökelpoisuus on osoitettu 28 päivän ajan 2 °C – 8 °C lämpötilassa.

Mikrobiologisesta näkökulmasta avattu tuote voidaan säilyttää enintään 28 päivää 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa. Muut säilytysajat ja -olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 mL liuosta kirkkaassa moniannospullossa, jossa on kumitulppa (bromibutyylikumia) ja muovinen flip-off-korkki alumiinisella sinetillä. Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta, 0,1 mL per annos.

Pakkauskoost

- 1 moniannospullo
- Monipakkaus, joka sisältää 10 (10 pakkausta, joissa kussakin 1 moniannospullo).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Potilaita tulee ohjeistaa pitämään pistoskohta puhtaana. Pistoskohtaa ei tule raapia, mutta kutinan sattuessa voidaan käyttää kylmäpakkausta.

Kaikki käyttämättä jääneet lääkevalmisteet tai jätteet tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuos tulee hävittää, jos siinä havaitaan näkyviä hiukkasia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13 tammikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN
VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektioneste, liuos
Mycobacterium tuberculosis -alkuperää olevat antigeenit (rdESAT-6 ja rCFP-10)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,1 mL) sisältää:

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

Yksi 1 mL:n injektioampulli sisältää 10 annosta (0,1 mL).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumvetyfosfaattidihydraatti, kaliumdivetyortofosfaatti, kaliumkloridi, natriumkloridi, polysorbaatti 20, fenoli, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 moniannospullo (10 annosta, 0,1 mL/annos)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Intradermaalinen käyttö.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen säilytettävä jääkaapissa ja käytettävä 28 päivän kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1882/001 1 moniannospullo (10 annosta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektio
rdESAT-6 / rCFP-10
Intradermaalinen käyttö.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 mL moniannospullo (10 annosta 0,1 mL)

6. MUUTA

Avaamisen jälkeen säilytettävä jääkaapissa ja käytettävä 28 päivän kuluessa.
Hävityspäivä:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS (MONIPAKKAUS – BLUE BOX-MERKINNÄLLÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektioneste, liuos
Mycobacterium tuberculosis -alkuperää olevat antigeenit (rdESAT-6 ja rCFP-10)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,1 mL) sisältää:

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

Yksi 1 mL:n injektiopullo sisältää 10 annosta (0,1 mL).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumvetyfosfaattidihydraatti, kaliumdivetyortofosfaatti, kaliumkloridi, natriumkloridi, polysorbaatti 20, fenoli, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 10 (10 pakkausta, joissa 1 moniannospullo)
Yksi injektiopullo sisältää 10 annosta (0,1 mL).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Intradermaalinen käyttö.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen säilytettävä jääkaapissa ja käytettävä 28 päivän kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) moniannospulloa (monipakkaus, 100 annosta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLOPAKKAUS (MONIPAKKAUS - ILMAN BLUE BOX -MERKINTÄÄ)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektioneste, liuos
Mycobacterium tuberculosis -alkuperää olevat antigeenit (rdESAT-6 ja rCFP-10)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos (0,1 mL) sisältää:

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

Yksi 1 mL:n injektio pullo sisältää 10 annosta (0,1 mL).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: natriumvetyfosfaattidihydraatti, kaliumdivetyortofosfaatti, kaliumkloridi, natriumkloridi, polysorbaatti 20, fenoli, injektionesteisiin käytettävä vesi. Lisätietoja pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 moniannospullo (10 annosta, 0,1 mL).

Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Intradermaalinen käyttö.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen säilytettävä jääkaapissa ja käytettävä 28 päivän kuluessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) moniannospulloa (monipakkaus, 100 annosta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

SIILTIBCY (0,5 mikrogrammaa + 0,5 mikrogrammaa)/mL injektioneste, liuos
Mycobacterium tuberculosis -bakteerista peräisin olevat antigeenit (rdESAT-6 ja rCFP-10)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tämän ihotestin, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Pakkausselosteen sisältö

1. Mitä SIILTIBCY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat SIILTIBCY-valmisteen
3. Miten SIILTIBCY annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SIILTIBCY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä SIILTIBCY on ja mihin sitä käytetään

SIILTIBCY on diagnostinen lääkevalmiste, joka sisältää tuberkuloosispesifisiä proteiineja (antigeneja) nimeltään rdESAT-6 ja rCFP-10.

SIILTIBCY pistetään ihon sisään (intradermaalisesti) *Mycobacterium tuberculosis* -infektion (mukaan lukien sairaus) havaitsemiseksi aikuisilla ja yli 28 päivän ikäisillä lapsilla.

Testitulosten tulkitsemiseksi sitä käytetään yhdessä muiden lääketieteellisten menetelmien kanssa. Jos henkilö on saanut *Mycobacterium tuberculosis* -tartunnan, hänen immuunijärjestelmänsä reagoi tuottamalla sytokiineja (tulehdusproteiineja), jotka aiheuttavat kovettumaa pistoskohdassa. Tämä ilmenee yleensä 48–72 tunnin kuluttua SIILTIBCY-pistoksesta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat SIILTIBCY-valmisteen

Älä ota SIILTIBCY-testiä

- jos olet allerginen SIILTIBCY-valmisteen vaikuttaville aineille (rdESAT-6 tai rCFP-10) tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet allerginen *Lactococcus lactis* -bakteerille, jota käytetään SIILTIBCY-valmisteen valmistuksessa.
- jos olet saanut vaikeaa-asteisen paikallisen reaktion (ihoreaktion) tai yleisen reaktion (muualla kehossa) muista tuberkuloosin ihotesteistä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen SIILTIBCY-testin ottamista, jos:

- sinulle on tehty SIILTIBCY-testi viimeisten 6 viikon aikana.

- sinut on rokotettu viimeisten 4 viikon aikana elävillä rokotteilla (esimerkiksi tuhkarokkoa, sikotautia ja vihurirokkoa vastaan).
- käytät lääkkeitä (kuten kortikosteroideja) tai sinulla on tiloja, jotka saattavat heikentää immuunijärjestelmää, kuten ihmisen immuunikatovirus (HIV).

Vaikka SIILTIBCY-valmisteen ei tiedetä aiheuttaneen vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia), tällaisia reaktioita, kuten huulten, kasvojen ja kurkun turvotusta, hengitysvaikeuksia ja nokkosihottumaa, on raportoitu hyvin harvoin muiden tuberkuloositestien yhteydessä. Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos saat näitä oireita SIILTIBCY-testin jälkeen, tai ota yhteys lähimpään lääkäriin tai päivystykseen.

Lapset ja nuoret

Lapsia tai nuoria koskevia lisävaroituksia tai -varotoimia ei ole.

Muut mykobakteerityypit (atyypiset mykobakteerit) ja SIILTIBCY

SIILTIBCY ei sovellu muiden kuin tuberkuloosia aiheuttavien mykobakteerityyppien tai aiemman Bacillus Calmette-Guérin-rokotuksen tunnistamiseen.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen ihotestin ottamista.

SIILTIBCY-testillä ei odoteta olevan haitallisia vaikutuksia raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

SIILTIBCY-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

SIILTIBCY sisältää kaliumia, natriumia ja polysorbaatti 20:tä

Tämä lääke sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

Tämä lääke sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,011 mg polysorbaatti 20:tä per annos, joka vastaa 0,11 mg/mL. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla tiedetään olevan allergioita.

3. Miten SIILTIBCY annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja pistää SIILTIBCY-valmisteen ihon pintaan, yleensä kyynärvarren ihon alle.

Suosittelun annos on 0,1 mL, ja annos on sama kaikissa ikäryhmissä.

Pistoksen jälkeen iholle ilmestyy 8–10 millimetrin kokoinen kyhmy (papula), joka säilyy noin 10 minuutin ajan. Pistoskohdassa saattaa esiintyä punoitusta ja kovettumista. Lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa tarkkailla sinua vähintään 15 minuutin ajan pistoksen jälkeen mahdollisten allergisten reaktioiden varalta.

Pistoskohta tulee pitää puhtaana. Älä raavi pistoskohtaa, ja kutinan helpottamiseksi voit käyttää kylmäpakkausta.

Testituloksen lukemista varten sinun on palattava lääkärin tai sairaanhoitajan luo 48–72 tunnin kuluttua pistoksesta tarkistamaan tulos. Jos pistoskohdassa on ilmennyt punoitusta tai kovettumista, sen tulisi vähentyä tämän ajan kuluessa.

Yksityiskohtaisia tietoja SIILTIBCY-valmisteen antamisesta ja tulosten arvioinnista on annettu osiossa ”Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille”.

SIILTIBCY-testin tuloksiin ei vaikuta aiempi Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -rokotus.

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Vaikka SIILTIBCY-valmisteen ei tiedetä aiheuttavan vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia), kuten huulien, kasvojen ja kurkun turpoamista, hengitysvaikeuksia ja nokkosihottumaa, tällaisia reaktioita on hyvin harvoin raportoitu muiden tuberkuloosin ihotestien yhteydessä. Jos saat tällaisia oireita, kerro heti tämän ihotestin antaneelle lääkärille tai sairaanhoitajalle tai ota yhteys lähimpään päivystykseen.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattavat vaikuttaa yli 1 henkilöön 10:stä):

- Kutina pistoskohdassa

Yleiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10:stä):

- Mustelma pistoskohdassa
- Rakkulat (täplät) pistoskohdassa
- Päänsärky
- Kovettuma pistoskohdassa
- Pistoskohdan turvotus
- Pistoskohdan kipu
- Ihottuma pistoskohdassa
- Punoitus pistoskohdassa

Melko harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100:sta):

- Imusolmukkeiden turvotus
- Kuume
- Haavaumat pistoskohdassa
- Verenvuoto pistoskohdassa
- Huonovointisuus
- Heitehuimaus
- Ihottuma
- Kutina
- Lihaskipu
- Väsymys
- Värimuutokset pistoskohdassa
- Kipu raajoissa
- Kipu
- Mahan ja suoliston tulehdus
- Ripuli
- Influenssan kaltaiset oireet
- Pahoinvointi

Harvinaiset (saattavat vaikuttaa enintään 1 henkilöön 1000:sta):

- Imusolmuketulehdus
- Maksatulehdus
- Nokkosihottuma (kutisevat, punaiset paukamat) missä tahansa kehon osassa
- Kainalokipu
- Pään epämukavuus

- Vilunväristykset
- Tuntohäiriöt pistoskohdassa
- Papula (näppylä) pistoskohdassa
- Nokkosihottuma (kutisevat, punaiset paukamat ihosta) pistoskohdassa
- Kyhmy pistoskohdassa
- Tulehdus pistoskohdassa
- Suurentunut valkosolujen määrä veressä (eosinofilia)
- Yöhikoilu
- Nivelten kipu ja turvotus
- Oksentelu
- Maksan transaminaasiarvojen nousu
- Tuntohäiriöt (tunnottomuus tai pistely) missä tahansa kehon osassa
- Keltaisuus (ihon ja silmien keltainen väri)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. SIILTIBCY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kyseisen kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamisen jälkeen pulloa voidaan käyttää enintään 28 päivän ajan, jos sitä säilytetään jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä SIILTIBCY sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat *Mycobacterium tuberculosis* -alkuperää olevat antigeenit rdESAT-6 ja rCFP 10.
Yksi annos (0,1 mL) SIILTIBCY-valmistetta sisältää 0,05 mikrogrammaa rdESAT-6:ta ja 0,05 mikrogrammaa rCFP-10:tä.
- Muut aineet ovat natriumvetyfosfaattidihydraatti (E339), kaliumdivetyortofosfaatti (E340), kaliumkloridi (E508), natriumkloridi, polysorbaatti 20 (E432), fenoli ja injektionesteisiin käytettävä vesi (katso kohta 2 "SIILTIBCY sisältää kaliumia, natriumia ja polysorbaatti 20:tä").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

SIILTIBCY on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos. Tätä lääkettä ei tule käyttää, jos siinä havaitaan näkyviä hiukkasia.

SIILTIBCY on saatavilla yhdessä moniannoslasipullossa tai monipakkauksessa, joka sisältää 10 (10 pakkausta, joissa kussakin yksi) moniannoslasipulloa, ja jokainen sisältää 1 mL.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Saksa

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille

SIILTIBCY tulee valmistella ja antaa ihonsisäisenä pistoksena terveydenhuollon ammattilaisen toimesta, joka on koulutettu Mantoux-tekniikkaan. Lääkevalmiste tulee antaa aseptisin tekniikoin ja riittävästä käsihygieniasta huolehtien seuraavasti:

- Ota 0,1 mL SIILTIBCY-valmistetta 1 mL:n ruiskulla, jossa on tylpästi viistottu neula. Ennen kuin vedät SIILTIBCY-valmistetta moniannospullosta, poista ilma ruiskusta. Jos pullo on jo avattu, pyyhi se alkoholipyyhkeellä ja anna kuivua ennen käyttöä.
- Anna 0,1 mL SIILTIBCY-valmistetta ihonsisäisesti kyynärvarren keskikolmannekseen käyttäen Mantoux-tekniikkaa. Venytä ihoa hieman ja pidä neula lähes ihon suuntaisesti viiste ylöspäin. Työnnä neulan kärki ihon pinnalliseen kerrokseen. Varmista, että neula on näkyvissä epidermoksen läpi injektion aikana. Älä pistä alueelle, jossa on arpia, ihottumaa, palovammoja tai tatuointeja.
- Pistä hitaasti 0,1 mL liuosta. Pieni vaalea kyhmy (papula), jonka halkaisija on 8–10 millimetriä, ilmestyy ja katoaa noin 10 minuutin kuluttua. Jos papulaa ei ilmesty, toista 0,1 mL:n SIILTIBCY-pistos toiseen käsivarteen tai samaan käsivarteen vähintään 4 cm:n päähän ensimmäisestä pistoskohdasta.

Testin jälkeen suositellaan tarkkailemaan potilasta vähintään 15 minuutin ajan.

Reaktion arviointi

Ihonsisäinen SIILTIBCY voi aiheuttaa kovettuman (induraatio) pistoskohdassa. Kovettuma näkyy kohonneena alueena, jolla on selvä reuna pistoskohdan ympärillä. Vaikka kovettumaan voi liittyä punoitusta, vain kovettuma tulee mitata.

Kovettuma mitataan 48–72 tunnin kuluttua injektioista. Kovettuman halkaisija mitataan poikittain kyynärvarren pitkä akseliin nähden viivoittimella. Joustava (tai helposti taipuva) viivain helpottaa mittausta.

Normaalisti kovettuma ja punoitus vähenevät 4 päivän jälkeen ja häviävät 28 päivän kuluessa pistoksesta.

Tulosten tulkinta

Kovettuma, jonka halkaisija on ≥ 5 mm, katsotaan positiiviseksi tulokseksi, joka viittaa *Mycobacterium tuberculosis* -infektioon.