

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/ml roztwór do wstrzykiwań
Antygeny pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna dawka (0,1 ml) zawiera 0,05 mikrograma rdESAT-6* i 0,05 mikrograma rCFP-10**.

*Rekombinowany dimer wczesnego wydzielniczego celu antygenowego *Mycobacterium tuberculosis*¹.

**Rekombinowane białko filtratu hodowli *Mycobacterium tuberculosis*¹.

¹Wytwarzane w komórkach *Lactococcus lactis*.

Fiolka wielodawkowa.

Jedna fiolka (1 ml) zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda dawka (0,1 ml) zawiera 0,011 mg polisorbatu 20.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Przezroczysty, bezbarwny do bladożółtego roztwór o pH 7,2–7,6.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt SIILTIBCY jest wskazany do stosowania jako pomoc diagnostyczna w wykrywaniu zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*, w tym choroby, u dorosłych i dzieci w wieku 28 dni lub starszych.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka wynosi 0,1 ml produktu SIILTIBCY.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu SIILTIBCY u osób w wieku 65 lat i starszych. W tej populacji nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu SIILTIBCY u noworodków w wieku poniżej 28 dni. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt SIILTIBCY powinien być przygotowywany i podawany we wstrzyknięciu śródskórnym przez pracowników opieki zdrowotnej przeszkolonych w zakresie techniki Mantoux. Produkt leczniczy należy podawać zachowując odpowiednią higienę rąk i stosując zasady aseptyki w następujący sposób:

- Pobrać 0,1 ml produktu SIILTIBCY za pomocą strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o dużym kącie ostrza. Przed pobraniem produktu SIILTIBCY z fiolki wielodawkowej należy usunąć powietrze ze strzykawki. Jeśli fiolka była już otwarta, przetrzeć ją wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.
- Podać śródskórnym 0,1 ml produktu SIILTIBCY w środkową jedną trzecią część przedramienia, stosując technikę Mantoux. W tym celu należy lekko naciągnąć skórę i trzymać igłę prawie równoległe do powierzchni skóry skosem do góry. Wprowadzić końcówkę igły w powierzchowną warstwę skóry właściwej. Upewnić się, że igła jest widoczna przez naskórek podczas wstrzyknięcia. Nie stosować testu w miejscach blizn, wysypek, oparzeń lub tatuaży.
- Powoli wstrzykiwać pobrany roztwór o objętości 0,1 ml. Pojawi się niewielka grudka o średnicy 8-10 milimetrów (mm), która powinna zniknąć po około 10 minutach. Jeśli grudka nie pojawi się, należy powtórzyć wstrzyknięcie 0,1 ml produktu SIILTIBCY w drugą rękę lub w tą samą rękę w odległości co najmniej 4 cm od miejsca pierwszego wstrzyknięcia.

Ocena reakcji

Produkt SIILTIBCY wstrzyknięty śródskórnym może powodować stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia. Stwardnienie może być postrzegane jako uniesiony obszar z wyraźnie określonym marginesem w miejscu wstrzyknięcia i wokół niego. Chociaż stwardnieniu może towarzyszyć rumień, należy mierzyć tylko stwardnienie.

Stwardnienie jest mierzone 48 do 72 godzin po wstrzyknięciu przez przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej. Należy zmierzyć średnicę stwardnienia poprzecznie do długiej osi przedramienia za pomocą linijki. Aby ułatwić pomiar, zaleca się użycie elastycznej (lub łatwo zginanej) linijki.

Zazwyczaj stwardnienie i rumień zmniejszają się po 4 dniach i znikają w ciągu 28 dni od wstrzyknięcia.

Interpretacja

Stwardnienie o wielkości ≥ 5 mm jest uważane za dodatni wynik testu, który wskazuje na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*.

Interpretacja wyników testów skórnych powinna uwzględniać swoisty kontekst stosowania i ocenę ryzyka, i może być uzupełniona badaniem radiologicznym i innymi ocenami diagnostycznymi.

Test wykonany przed upływem 6 do 8 tygodni od narażenia na *Mycobacterium tuberculosis* może dać wynik fałszywie ujemny.

Ryzyko fałszywie dodatnich wyników testu może wzrosnąć, jeśli badanie produktem SIILTIBCY zostanie powtórzone w ciągu 6 tygodni. W związku z tym należy zachować co najmniej 6-tygodniowy odstęp pomiędzy kolejnymi testami skórnymi w kierunku gruźlicy. Może to mieć znaczenie dla osób biorących udział w programie badań przesiewowych, takich jak pracownicy opieki zdrowotnej i osoby mające kontakt z aktywnymi przypadkami gruźlicy (tj. przypadkiem odniesienia).

Jak w przypadku każdego narzędzia diagnostycznego, możliwe są wyniki fałszywie ujemne (szczegóły, patrz punkt 5.1). Jeśli wynik testu jest ujemny, ale podejrzenie kliniczne jest duże, należy przeprowadzić dalsze badania.

Wcześniejsze szczepienie BCG (Bacillus Calmette-Guérin) nie ma wpływu na wyniki testu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Nadwrażliwość na *Lactococcus lactis*.

Ciężka miejscowa lub ogólnoustrojowa reakcja na inne produkty pochodzące od *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zalecenia ogólne

Anafilaksja

Po podaniu produktu SIILTIBCY możliwe są reakcje anafilaktyczne lub inne reakcje alergiczne. Podczas przeprowadzania testu zawsze powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do leczenia takich reakcji. Po przeprowadzeniu testu zaleca się ścisłą obserwację przez co najmniej 15 minut.

Droga podania

Przestrzeganie techniki Mantoux podczas podawania produktu SIILTIBCY jest niezbędne do uzyskania wiarygodnych wyników, dlatego należy unikać wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych.

Szczególne populacje

Reaktywność na produkt SIILTIBCY może być mniejsza lub dawać wyniki fałszywie ujemne u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne i osób zakażonych ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), jeśli liczba limfocytów grasicozależnych (limfocytów T) CD4+ jest mniejsza niż 100 limfocytów T/mm³. Dodatni wynik testu wskazuje na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* niezależnie od liczby komórek T CD4+.

W populacji osób w podeszłym wieku może występować zwiększone ryzyko wyników fałszywie ujemnych ze względu na immunosenescencję wraz z wiekiem.

Wcześniejsze narażenie na prątki niegruźlicze

Produkt SIILTIBCY nie wykrywa osób z wcześniejszym narażeniem na prątki niegruźlicze, jak również osób, które otrzymały szczepionkę lub terapię BCG, a zatem stosowanie w tym celu nie jest właściwe.

Rozpoznanie czynnej gruźlicy

Produkt SIILTIBCY nie może być stosowany jako samodzielne narzędzie do rozpoznawania czynnej gruźlicy. Ponadto u osób, u których podejrzewa się czynną gruźlicę, należy rozważyć ocenę ryzyka, radiografię i inne badania diagnostyczne.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od potasu”.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt zawiera 0,011 mg polisorbátu 20 w każdej dawce, co odpowiada 0,11 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Podobnie jak w przypadku innych testów skórnych na obecność *Mycobacterium tuberculosis*, reaktywność na produkt SIILTIBCY może być zmniejszona u osób otrzymujących kortykosteroidy lub leki immunosupresyjne.

Zmniejszoną reaktywność można zaobserwować, gdy SIILTIBCY jest stosowany po szczepieniu żywymi szczepionkami (np. szczepionkami przeciwko odrze, śwince i różyczce). Taka zmniejszona reaktywność może powodować reakcje fałszywie ujemne. Dlatego produkt SIILTIBCY należy podawać przed lub w tym samym czasie co szczepienie lub odroczyć podanie na 4 tygodnie po szczepieniu.

Niezależnie od jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, dodatni wynik testu wskazuje na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu SIILTIBCY u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie należy spodziewać się wpływu na ciążę, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na produkt SIILTIBCY jest znikoma. Produkt SIILTIBCY może być stosowany w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy spodziewać się wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na produkt SIILTIBCY u kobiet karmiących piersią jest znikoma. Test skórny można przeprowadzić podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu SIILTIBCY na płodność. Biorąc pod uwagę znikomą ekspozycję ogólnoustrojową na produkt SIILTIBCY u ludzi, nie przewiduje się wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt SIILTIBCY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na danych uzyskanych z 7 badań klinicznych (TESEC-01 do TESEC-07), w których produkt SIILTIBCY podano 2 960 uczestnikom (w wieku od 32 dni do 76 lat) (tabela 1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: świąd w miejscu wstrzyknięcia (20%), ból w miejscu wstrzyknięcia (8%) i krwiak w miejscu wstrzyknięcia (6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Zgłoszone działania niepożądane są wymienione zgodnie z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane leku są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu SIILTIBCY (łącznie u niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych)

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Limfadenopatia
	Rzadko	Zapalenie węzłów chłonnych
		Eozynofilia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy
	Rzadko	Uczucie dyskomfortu w głowie
		Parestezja
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka
		Nudności
	Rzadko	Wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Zapalenie wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Żółtaczką
		Zwiększona aktywność aminotransferaz
	Niezbędnie często	Wysypka
		Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Nocne poty
		Pokrzywka
	Niezbędnie często	Ból w obrębie kończyny
		Mialgia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zapalenie stawów
		Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Krwak w miejscu wstrzyknięcia
		Pęcherzyki w miejscu wstrzyknięcia
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia [#]
		Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
		Ból w miejscu wstrzyknięcia
		Wysypka w miejscu wstrzyknięcia
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbędnie często	Owrzodzenie w miejscu wstrzyknięcia
		Krwotok w miejscu wstrzyknięcia
		Gorączka
		Złe samopoczucie
		Zmęczenie
		Przebarwienia w miejscu wstrzyknięcia
		Ból
		Choroba grypopodobna
	Rzadko	Ból w obrębie pachy
		Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia
		Pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia
		Guzek w miejscu wstrzyknięcia
		Grudka w miejscu wstrzyknięcia
		Dreszcze
		Niedoczulica w miejscu wstrzyknięcia

[#]: Więcej informacji można znaleźć w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częste i obejmowały: świąd, ból, krwaki, wysypkę, pęcherzyki, stwardnienie, rumień i obrzęk. Stwardnienie i rumień są spodziewanymi reakcjami u osób zakażonych *Mycobacterium tuberculosis*. Przypadki ze stwardnieniem większym niż 50 mm i rumieniem większym niż 80 mm są rzadkie. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były na ogół przemijające i zwykle zmniejszały swoje nasilenie w ciągu 4 dni i ustępowały w ciągu 28 dni.

Szczególna populacja

Pacjenci z zakażeniem wirusem HIV w czasie wizyty przesiewowej zostali włączeni do badań klinicznych z produktem SIILTIBCY, jeśli otrzymywali terapię przeciwretrowirusową, ale zostali wykluczeni, jeśli rozpoznano u nich zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Na podstawie dostępnych danych, częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wydawały się ogólnie podobne jak w ogólnej populacji osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych uzyskanych z 2 badań fazy III, TESEC-05 i TESEC-06, w których łącznie 723 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży w wieku od 32 dni do 17 lat otrzymało produkt SIILTIBCY (patrz punkt 5.1). Ogólnie, profil bezpieczeństwa u niemowląt, dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego w populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przypisana, kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

Mechanizm działania

Produkt SIILTIBCY zawiera dwa rekombinowane antygeny swoiste dla *Mycobacterium tuberculosis*, rDESAT-6 i rCFP-10. W przypadku zakażenia *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY wywołuje reakcję nadwrażliwości typu późnego zależną od cytokin, które są uwalniane przez limfocyty Th1 po stymulacji przez swoiste antygeny zawarte w produkcie SIILTIBCY.

Reakcja ta jest widoczna jako stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia. Stwardnienie osiąga maksimum 48 do 72 godzin po podaniu.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność diagnostyczna produktu SIILTIBCY w identyfikacji osób zakażonych *Mycobacterium tuberculosis* została oceniona w 3 kluczowych badaniach klinicznych TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07 (tabela 2, tabela 3) w porównaniu z innymi zatwierdzonymi immunologicznymi testami diagnostycznymi na gruźlicę, tj. oczyszczoną pochodną białka tuberkuliny ze Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, zwaną dalej PPD) i QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

Porównanie czułości i swoistości produktu SIILTIBCY i innych testów diagnostycznych (QFT i PPD) zostało ocenione w analizie *post hoc* w, odpowiednio, populacji pełnej analizy (FAS) z potwierdzoną gruźlicą i ujemnej grupie kontrolnej (tabela 2 i tabela 3).

TESEC-05

W tym badaniu fazy III porównywano skuteczność diagnostyczną produktu SIILTIBCY z QFT, w skojarzeniu z oceną produktu SIILTIBCY w porównaniu z PPD metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją w obrębie uczestnika (split-body). Głównymi celami badania była ocena skuteczności produktu SIILTIBCY w odniesieniu do wieku, statusu HIV i liczby limfocytów CD4+ oraz ocena bezpieczeństwa klinicznego produktu SIILTIBCY, ze szczególnym uwzględnieniem dzieci i osób zakażonych wirusem HIV. Pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik dodatnich wyników testu SIILTIBCY; drugorzędowymi punktami końcowymi były porównania dodatnich wyników testów SIILTIBCY, PPD i QFT, a także czułość i swoistość.

Badanie przeprowadzono w Republice Południowej Afryki, gdzie gruźlica jest chorobą endemiczną, częstość występowania zakażeń HIV jest wysoka, a szczepienie BCG bezpośrednio po urodzeniu jest rutynową praktyką.

Do badania włączono łącznie 1 190 osób, z czego 1 090 stanowiły osoby z podejrzeniem gruźlicy (w wieku od 0 do 65 lat). Dwustu dziewięćdziesięciu uczestników (25,1%) było zakażonych wirusem HIV, a 882 (74,1%) było zaszczepionych BCG. Średni (odchylenie standardowe [SD]) wiek wszystkich badanych wynosił 22,5 (18,3) lat z zakresem od 1 miesiąca do 65 lat. Rozkład płci był zbliżony do 50% (kobiety 49,5%, a mężczyźni 50,5%). Ujemna populacja kontrolna (n = 100) obejmowała dzieci w wieku od 5 do 11 lat bez znanego kontaktu z osobami zakażonymi *Mycobacterium tuberculosis* i bez objawów gruźlicy.

Pacjenci zostali zrandomizowani do otrzymywania podwójnych wstrzyknięć produktu SIILTIBCY i PPD w jedno z przedramion (split-body); próbki krwi do analizy QFT pobrano przed wykonaniem testów skórnych i porównano wskaźniki dodatnich wyników testów.

TESEC-06

W tym badaniu fazy III przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i randomizacją w obrębie uczestnika (split-body) w 13 ośrodkach w Hiszpanii porównano skuteczność diagnostyczną SIILTIBCY z QFT w 4 grupach ryzyka (ujemna grupa kontrolna, kontakty sporadyczne, bliskie kontakty i dodatnia grupa kontrolna). Głównym celem była ocena, czy trend wskaźnika dodatnich wyników testu SIILTIBCY będzie widoczny wraz ze wzrostem ryzyka zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* (tj. od ujemnej grupy kontrolnej, przez kontakty sporadyczne, po kontakty bliskie). Drugorzędne kryteria oceny obejmowały porównania wskaźnika dodatnich wyników, czułości i swoistości testów SIILTIBCY, QFT i PPD.

Do badania włączono 979 kwalifikujących się osób (w wieku od 0 do 76 lat), w tym 263 do ujemnej grupy kontrolnej, 299 okazjonalnych kontaktów, 316 bliskich kontaktów i 101 pacjentów z gruźlicą. Średnia wieku (SD) wszystkich uczestników wynosiła 30,6 (14,5) lat. Ogółem 53,5% uczestników stanowiły kobiety, a 46,5% mężczyźni. Spośród wszystkich uczestników 366 (37,4%) było zaszczepionych BCG. Wszyscy uczestników z grupy sporadycznych i bliskich kontaktów oraz z ujemnej grupy kontrolnej otrzymali podwójne wstrzyknięcia SIILTIBCY i PPD. W ujemnej grupie

kontrolnej 213 uczestników otrzymało podwójne wstrzyknięcia SIILTIBCY i PPD w różne ręce, a podgrupa 50 uczestników otrzymała tylko produkt SIILTIBCY w celu zbadania, czy jednoczesne podanie PPD miało wpływ na odpowiedź na SIILTIBCY. Testy QFT zaplanowano dla wszystkich uczestników w wieku 5 lat i starszych, przed podaniem testów skórnych w celu uniknięcia możliwych odpowiedzi na dawkę przypominającą.

TESEC-07

Było to badanie kliniczne fazy II/III, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i grupą kontrolną, z udziałem osób dorosłych z nowo rozpoznaną, czynną gruźlicą płuc (PTB) i leczonych przez okres <2 tygodni, w 7 ośrodkach w Republice Południowej Afryki. Głównymi celami badania było zbadanie i porównanie wielkości stwardnienia po zastosowaniu produktu SIILTIBCY i PPD, w sytuacji gdy są one wstrzykiwane oddzielnie lub jednocześnie w różnych ręce, oraz ocena, czy jednoczesne wstrzyknięcia produktu SIILTIBCY i PPD wpływają na czułość testów. Drugorzędnym celem badania było porównanie wskaźników wyników dodatnich (czułości) testu SIILTIBCY z PPD i QFT.

W badaniu wzięło udział 456 kwalifikujących się osób dorosłych (w wieku od 18 do 67 lat) zrandomizowanych do 1 z 3 grup leczenia, które otrzymały produkt SIILTIBCY (n = 1534), PPD (n = 149) lub SIILTIBCY i PPD (n = 153) w jedno z przedramion. Próbkę do testów QFT pobrano przed wykonaniem testów skórnych.

W populacji FAS średni wiek (SD) wynosił 37,2 (12,7) lat w grupie SIILTIBCY, 36,3 (11,8) lat w grupie PPD i 35,3 (11,5) lat w grupie SIILTIBCY i PPD. Ogółem 64,3% badanych stanowili mężczyźni, a 35,7% kobiety.

Tabela 2: Analiza czułości - poszczególne badania kliniczne TESEC-05/-06/-07 (populacje FAS z potwierdzoną gruźlicą)

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

Skróty: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = przedział ufności; FAS = populacja pełnej analizy; HIV = ludzki wirus niedoboru odporności; mm = milimetr; n = liczba osób w populacji z wynikiem testu; PPD = oczyszczona pochodna białka tuberkuliny RT 23 SSI; QFT = Test QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. Analizę czułości przeprowadzono *post hoc*. Wartości procentowe obliczono przy użyciu n jako mianownika. Dla kryterium oceny diagnostycznego testu SIILTIBCY zastosowano punkt odcięcia ≥ 5 mm. Dla kryterium oceny diagnostycznego testu PPD zastosowano punkt odcięcia ≥ 15 mm dla osób HIV-ujemnych i zaszczepionych BCG oraz 5 mm w pozostałych przypadkach. Kryterium oceny diagnostycznego testu QFT oparto na algorytmie producenta. Nieokreślone wyniki testu QFT zostały włączone do analizy jako „nie dodatni” lub „nie ujemny” w zależności od tego, czy obliczano, odpowiednio, czułość lub swoistość testu QFT. Osoby z podejrzeniem gruźlicy nie zostały uwzględnione w obliczeniach czułości.

Tabela 3: Analiza swoistości - poszczególne badania kliniczne TESEC-05/-06 (populacje FAS bez gruźlicy)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Różnica w swoistości, % (95% CI)	
Badanie kliniczne	n	Swoistość, % (95% CI)	n	Swoistość, % (95% CI)	n	Swoistość, % (95% CI)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	100	83,0 (75,6; 90,4)	98	71,4 (62,5; 80,4)	100	85,0 (78,0; 92,0)	11,6 (-1,0; 24,2)	-2,0 (-13,2; 9,2)
TESEC-06	263	96,6 (94,4; 98,8)	263	96,2 (93,9; 98,5)	213	93,4 (90,1; 96,8)	0,4 (-3,2; 3,9)	3,2 (-1,3; 7,6)

Skróty: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = przedział ufności; FAS = populacja pełnej analizy; HIV = ludzki wirus niedoboru odporności; mm = milimetr; n = liczba osób w populacji z wynikiem testu; PPD = oczyszczona pochodna białka tuberkuliny RT 23 SSI; QFT = Test QuantiFERon®-TB Gold in-Tube. Analizę swoistości przeprowadzono *post hoc*. Wartości procentowe obliczono przy użyciu n jako mianownika. Dla kryterium oceny diagnostycznego testu SIILTIBCY zastosowano punkt odcięcia ≥ 5 mm. Dla kryterium oceny diagnostycznego testu PPD zastosowano punkt odcięcia ≥ 15 mm dla osób HIV-ujemnych i zaszczepionych BCG oraz 5 mm w pozostałych przypadkach. Kryterium oceny diagnostycznego testu QFT oparto na algorytmie producenta. Nieokreślone wyniki testu QFT zostały włączone do analizy jako „nie dodatni” lub „nie ujemny” w zależności od tego, czy obliczano, odpowiednio, czułość lub swoistość testu QFT. Osoby z podejrzeniem gruźlicy nie zostały uwzględnione w obliczeniach swoistości. Swoistość nie była oceniana w badaniu klinicznym TESEC-07, ponieważ badanie przeprowadzono u pacjentów, u których niedawno rozpoznano czynną gruźlicę.

Analiza wspierająca

Przeprowadzono analizę *post hoc* danych zebranych z 3 kluczowych badań klinicznych (TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07) w celu oceny skuteczności diagnostycznej produktu SIILTIBCY. Nieokreślone wyniki testu QFT zostały włączone do analizy jako „nie dodatni” lub „nie ujemny” w zależności od tego, czy obliczano, odpowiednio, czułość lub swoistość testu QFT. Osoby z podejrzeniem gruźlicy nie zostały uwzględnione w obliczeniach czułości ani swoistości.

Czułość

Czułość oceniano u osób z czynną gruźlicą potwierdzoną posiewem w badaniach TESEC-05 i TESEC-07. Czułość produktu SIILTIBCY (n = 380) wyniosła 76,8% (95% CI: 72,6; 81,1) w porównaniu do 68,0% (95% CI: 64,0; 72,0) dla QFT (n = 516) i 85,2% (95% CI: 81,6; 88,8) dla PPD (n = 378). Procentowa różnica w czułości wynosiła 8,8% (95% CI: 2,7; 14,9) w porównaniu do QFT i 8,3% (95% CI: 14,2; 2,5) w porównaniu do PPD.

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Łącznie 723 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 32 dni do 2 lat: 115 uczestników; w wieku od 2 do 4 lat: 156 uczestników; w wieku od 5 do 11 lat: 312 uczestników; w wieku od 12 do 17 lat: 140 pacjentów) włączono do 2 badań faz III, TESEC-05 i TESEC-06, w celu oceny skuteczności diagnostycznej i bezpieczeństwa stosowania produktu SIILTIBCY w populacji dzieci i młodzieży. Grupa dzieci i młodzieży otrzymała taką samą dawkę produktu SIILTIBCY jak grupa dorosłych. Stwardnienie mierzono 2 do 3 dni po podaniu produktu SIILTIBCY, a wartość odcięcia dla dodatniego wyniku testu wynosiła ≥ 5 mm.

Czułość i swoistość produktu SIILTIBCY w różnych grupach wiekowych oceniono w zbiorczej analizie *post hoc* danych z 3 kluczowych badań klinicznych (TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07).

U dzieci w wieku od 0 do 10 lat czułość produktu SIILTIBCY (n = 5) wynosiła 80,0% (95% CI: 44,9; 100,0) w porównaniu do 66,7% (95% CI: 13,3; 100,0) dla QFT (n = 3) i 60,0% (95% CI: 17,1; 100,0)

dla PPD (n = 5). U osób w wieku od 11 do 25 lat czułość produktu SIILTIBCY (n = 108) wynosiła 81,5% (95% CI: 74,2; 88,8) w porównaniu do 76,3% (95% CI: 69,1; 83,5) dla QFT (n = 135) i 90% (95% CI: 84,1; 95,9) dla PPD (n = 100).

U dzieci w wieku od 0 do 10 lat swoistość produktu SIILTIBCY (n = 85) wynosiła 81,2% (95% CI: 72,9; 89,5) w porównaniu do 72,3% (95% CI: 62,7; 81,9) dla QFT (n = 83) i 84,7% (95% CI: 77,1; 92,4) dla PPD (n = 85). U osób w wieku od 11 do 25 lat swoistość produktu SIILTIBCY (n = 241) wyniosła 98,3% (95% CI: 96,7; 100,0) w porównaniu do 95,9% (95% CI: 93,3; 98,4) dla QFT (n = 241) i 97,4% (95% CI: 95,1; 99,6) dla PPD (n = 191).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych. Ponieważ produkt SIILTIBCY jest podawany śródskórnio, ekspozycja jest głównie miejscowa i oczekuje się bardzo niewielkiego działania ogólnoustrojowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące rdESAT-6 (podawanego podskórnio szczurom i psom) oraz skojarzenia rdESAT-6 + rCFP-10 (podawanego podskórnio szczurom), wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie rozwoju zarodka i płodu, dotyczące skojarzenia rdESAT-6 + rCFP-10 i fenolu w stężeniu 0,5% jako nośnika (zawartego w preparacie handlowym) podawanego podskórnio szczurom nie wykazało szkodliwego działania na matkę ani nieprawidłowości w rozwoju zarodka i płodu.

Szacunkowa dawka równoważna dla ludzi, przy której nie zaobserwowano żadnych skutków u szczurów, wynosiła 4,64 µg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (ponad 2 700 razy większa niż dawka dla człowieka) w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym i 6,08 µg/kg dla rdESAT-6 + CFP-10 w badaniu rozwoju zarodka i płodu (ponad 3 500 razy większa niż dawka dla człowieka).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu wodorofosforan dwuwodny (E339)

Potasu diwodoroortofosforan (E340)

Potasu chlorek (E508)

Sodu chlorek

Polisorbat 20 (E432)

Fenol

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Po pierwszym otwarciu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas użytkowania przez 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu produkt może być przechowywany przez maksymalnie 28 dni w temperaturze od 2°C do 8°C. Za inne czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w przezroczystej wielodawkowej szklanej fiolce z korkiem (z gumy bromobutyłowej) i plastikowym wieczkiem typu flip-off z aluminiowym kapsłem. Każda fiolka zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

Wielkość opakowań

- 1 fiolka wielodawkowa
- Opakowanie zbiorcze zawierające 10 (10 opakowań po 1) fiolek wielodawkowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Po wypisaniu pacjenci powinni być poinstruowani, aby utrzymywać miejsce wstrzyknięcia w czystości. Należy unikać drapania miejsca wstrzyknięcia, ale w przypadku swędzenia można zastosować zimny okład.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Roztwór należy wyrzucić w przypadku zaobserwowania widocznych cząstek stałych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hanower
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 stycznia 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/ml roztwór do wstrzykiwań
Antygeny pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,1 ml) zawiera:

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

Każda fiolka (1 ml) zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu wodorofosforan dwuwodny, potasu diwodoroortofosforan, potasu chlorek, sodu chlorek, polisorbat 20, fenol, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka wielodawkowa (10 dawek po 0,1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie śródskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w lodówce, zużyć w ciągu 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hanower

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1882/001

1 fiolka jednodawkowa (10 dawek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml płyn do wstrzykiwań
rdESAT-6 / rCFP-10
Podanie śródskórne.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Fiolka wielodawkowa 1 ml (10 dawek po 0,1 ml)

6. INNE

Po otwarciu przechowywać w lodówce, zużyć w ciągu 28 dni.
Data usunięcia:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE (OPAKOWANIE ZBIORCZE - Z BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/ml roztwór do wstrzykiwań
Antygeny pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,1 ml) zawiera:

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

Każda fiolka (1 ml) zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu wodorofosforan dwuwodny, potasu diwodoroortofosforan, potasu chlorek, sodu chlorek, polisorbat 20, fenol, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 10 (10 opakowań po 1) fiolek wielodawkowych.
Każda fiolka zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie śródskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w lodówce, zużyć w ciągu 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hanower

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) fiolek wielodawkowych (opakowanie zbiorcze) (100 dawek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWEPUDEŁKO Z FIOŁKĄ (OPAKOWANIE ZBIORCZE - BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/ml roztwór do wstrzykiwań
Antygeny pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna dawka (0,1 ml) zawiera:

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

Każda fiołka (1 ml) zawiera 10 dawek po 0,1 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu wodorofosforan dwuwodny, potasu diwodoroortofosforan, potasu chlorek, sodu chlorek, polisorbat 20, fenol, woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiołka wielodawkowa (10 dawek po 0,1 ml).

Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie śródskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECCHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po pierwszym otwarciu przechowywać w lodówce, zużyć w ciągu 28 dni.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hanower
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) fiolek wielodawkowych (opakowanie zbiorcze) (100 dawek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/ml roztwór do wstrzykiwań

Antygeny pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed wykonaniem testu skórniego, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek SIILTIBCY i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku SIILTIBCY
3. Jak podaje się lek SIILTIBCY
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek SIILTIBCY
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek SIILTIBCY i w jakim celu się go stosuje

Lek SIILTIBCY jest przeznaczony do diagnostyki i zawiera jako substancje czynne dwa swoiste dla gruźlicy białka (antygeny) o nazwach rdESAT-6 i rCFP-10.

Lek SIILTIBCY jest wstrzykiwany w skórę (śródskośnie) w celu wykrycia zakażenia (w tym choroby) wywołanego przez *Mycobacterium tuberculosis* u dorosłych i dzieci w wieku 28 dni i starszych.

W celu interpretacji wyników testu stosuje się go razem z innymi procedurami medycznymi.

Jeśli dana osoba jest zakażona *Mycobacterium tuberculosis*, jej układ odpornościowy zareaguje wytwarzaniem cytokin (białek zapalnych), które powodują stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia leku SIILTIBCY, co zwykle występuje 48 do 72 godzin po wstrzyknięciu.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku SIILTIBCY

Kiedy nie stosować leku SIILTIBCY

- jeśli pacjent ma uczulenie na substancje czynne leku SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10 lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na *Lactococcus lactis*, bakterię stosowaną do wytwarzania leku SIILTIBCY.
- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja miejscowa (skórna) lub ogólna (dotycząca dowolnej części ciała) na inne testy skórne na gruźlicę.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed wykonaniem testu SIILTIBCY należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:

- u pacjenta wykonano test SIILTIBCY w ciągu ostatnich 6 tygodni.

- pacjent został zaszczepiony w ciągu ostatnich 4 tygodni żywymi szczepionkami (takimi jak szczepionki przeciwko odrze, śwince i różyczce).
- pacjentka przyjmuje jakiegokolwiek leki (takie jak kortykosteroidy) lub ma schorzenia, które mogą osłabiać układ odpornościowy, takie jak zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Chociaż nie stwierdzono, aby w przypadku leku SIILTIBCY występowały ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja), takie jak obrzęk warg, twarzy i gardła, trudności w oddychaniu i pokrzywka, w bardzo rzadkich przypadkach występowały one w przypadku innych testów skórnych na gruźlicę. Należy natychmiast poinformować lekarza lub pielęgniarkę, którzy wykonali test skórny, lub skontaktować się z najbliższym lekarzem lub oddziałem ratunkowym, jeśli po wykonaniu testu SIILTIBCY wystąpi jeden lub więcej z tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie ma dodatkowych ostrzeżeń ani środków ostrożności dotyczących dzieci i młodzieży.

Inne rodzaje prątków (prątki niegruźlicze) i lek SIILTIBCY

Lek SIILTIBCY nie nadaje się do stosowania w celu identyfikacji wcześniejszego kontaktu z rodzajami prątków, które nie wywołują gruźlicy lub wcześniejszego szczepienia BCG (Bacillus Calmette-Guérin).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed wykonaniem testu skórniego.

Nie oczekuje się, aby wykonanie testu SIILTIBCY w okresie ciąży lub karmienia piersią miało szkodliwy wpływ.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek SIILTIBCY nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek SIILTIBCY zawiera potas, sód i polisorbat 20

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (39 mg) potasu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten lek zawiera 0,011 mg polisorbatu 20 w każdej dawce, co odpowiada 0,11 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak podaje się lek SIILTIBCY

Lekarz lub pielęgniarka wstrzyknie lek SIILTIBCY w górną warstwę skóry przedramienia.

Zalecana dawka wynosi 0,1 ml. Dawka jest taka sama we wszystkich grupach wiekowych.

Po wstrzyknięciu pojawi się grudka (wypukłe zgrubienie na skórze) o średnicy 8-10 milimetrów, która utrzyma się przez około 10 minut. W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się zaczerwienienie i stwardnienie skóry. Po wstrzyknięciu lekarz lub pielęgniarka mogą obserwować pacjenta przez co najmniej 15 minut w celu wykrycia objawów reakcji alergicznej.

Miejsce wstrzyknięcia należy utrzymywać w czystości; nie należy go drapać, a w przypadku swędzenia można zastosować zimny okład.

Aby odczytać wynik testu, należy zgłosić się po 48 do 72 godzinach do lekarza lub pielęgniarki w celu sprawdzenia wyniku. Jeśli pojawiło się zaczerwienienie lub stwardnienie, powinno się ono zmniejszyć po tym czasie.

Szczegółowe informacje na temat sposobu podawania SIILTIBCY i oceny wyniku znajdują się w punkcie „Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego”.

Na wynik testu SIILTIBCY nie ma wpływu wcześniejsze szczepienie szczepionką BCG (Bacillus Calmette-Guérin).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Chociaż nie stwierdzono, aby w przypadku leku SIILTIBCY występowały ciężkie reakcje alergiczne (anafilaksja), takie jak obrzęk warg, twarzy i gardła, trudności w oddychaniu i pokrzywka, w bardzo rzadkich przypadkach występowały one w przypadku innych testów skórnych na gruźlicę. W przypadku wystąpienia którejkolwiek z tych reakcji należy natychmiast powiadomić lekarza lub pielęgniarkę, którzy wykonali test skórny, lub skontaktować się z najbliższym lekarzem lub oddziałem ratunkowym.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Świąd (swędzenie) w miejscu wstrzyknięcia

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Krwaki (siniaki) w miejscu wstrzyknięcia
- Pęcherzyki (plamki) w miejscu wstrzyknięcia
- Ból głowy
- Stwardnienie (twardość skóry) w miejscu wstrzyknięcia
- Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka w miejscu wstrzyknięcia
- Rumień (zaczerwienienie) w miejscu wstrzyknięcia

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- Limfadenopatia (powiększenie węzłów chłonnych)
- Gorączka
- Owrzodzenia w miejscu wstrzyknięcia
- Krwotok (krwawienie) w miejscu wstrzyknięcia
- Złe samopoczucie (ogólne uczucie dyskomfortu, choroby lub braku dobrego samopoczucia)
- Zawroty głowy
- Wysypka
- Świąd (swędzenie)
- Ból mięśni
- Zmęczenie (uczucie zmęczenia)
- Przebarwienia (przebarwiona skóra) w miejscu wstrzyknięcia
- Ból kończyn (dłoni, ramion, stóp lub nóg)
- Ból
- Zapalenie żołądka i jelit
- Biegunka

- Choroba grypopodobna
- Nudności (mdłości)

Rzadko (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób)

- Zapalenie węzłów chłonnych (zakażenie węzłów chłonnych)
- Zapalenie wątroby
- Pokrzywka (swędzące i wypukłe, zaczerwienione obszary skóry) w dowolnej części ciała
- Ból pod pachą
- Uczucie dyskomfortu w głowie
- Dreszcze
- Niedoczulica (drętwienie w miejscu wstrzyknięcia)
- Grudka (wypukły guzek) w miejscu wstrzyknięcia
- Pokrzywka (swędzące i uniesione czerwone obszary skóry) w miejscu wstrzyknięcia
- Guzek (nabrzmiała grudka) w miejscu wstrzyknięcia
- Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia
- Eozynofilia (zwiększenie liczby białych krwinek)
- Nocne poty
- Zapalenie stawów (ból i obrzęk stawów)
- Wymioty
- Zwiększona aktywność aminotransferaz (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi)
- Parestezja (drętwienie, mrowienie lub kłucie) w dowolnej części ciała
- Żółtaczka (żółte zabarwienie skóry i oczu)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek SIILTIBCY

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu fiolkę można używać do 28 dni, pod warunkiem, że jest przechowywana w lodówce (2°C - 8°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek SIILTIBCY

- Substancjami czynnymi są antygeny rdESAT-6 i rCFP-10 pochodzące z *Mycobacterium tuberculosis*.
Jedna dawka (0,1 ml) lek SIILTIBCY zawiera 0,05 mikrograma rdESAT-6 i 0,05 mikrograma rCFP-10.
- Pozostałe składniki to: disodu wodorofosforan dwuwodny (E339), potasu diwodoroortofosforan (E340), potasu chlorek (E508), sodu chlorek, polisorbat 20 (E432), fenol i woda do wstrzykiwań. Patrz punkt 2 „Lek SIILTIBCY zawiera potas, sód i polisorbat 20”.

Jak wygląda SIILTIBCY i co zawiera opakowanie

Lek SIILTIBCY roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) to przezroczysty, bezbarwny do białegożółtego roztwór. Leku nie należy stosować w przypadku zauważenia widocznych cząstek stałych.

Lek SIILTIBCY jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 szklaną fiolkę wielodawkową lub w opakowaniach zbiorczych zawierających 10 (10 opakowań po 1) szklanych fiolek wielodawkowych, z których każda zawiera 1 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hanower
Niemcy

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Produkt SIILTIBCY powinien być przygotowywany i podawany we wstrzyknięciu śródskórnym przez pracowników opieki zdrowotnej przeszkolonych w zakresie techniki Mantoux. Produkt leczniczy należy podawać zachowując odpowiednią higienę rąk i stosując zasady aseptyki w następujący sposób:

- Pobrać 0,1 ml produktu SIILTIBCY za pomocą strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o dużym kącie ostrza. Przed pobraniem produktu SIILTIBCY z fiolki wielodawkowej należy usunąć powietrze ze strzykawki. Jeśli fiolka była już otwarta, przetrzeć ją wacikiem nasączonym alkoholem i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.
- Podać śródskórnym 0,1 ml produktu SIILTIBCY w środkową jedną trzecią część przedramienia, stosując technikę Mantoux. W tym celu należy lekko naciągnąć skórę i trzymać igłę prawie równolegle do powierzchni skóry skosem do góry. Wprowadzić końcówkę igły w powierzchowną warstwę skóry właściwej. Upewnić się, że igła jest widoczna przez naskórek podczas wstrzyknięcia. Nie stosować testu w miejscach blizn, wysypek, oparzeń lub tatuaży.

- Powoli wstrzykiwać pobrany roztwór o objętości 0,1 ml. Pojawi się niewielka grudka o średnicy 8-10 milimetrów, która powinna zniknąć po około 10 minutach. Jeśli grudka nie pojawi się, należy powtórzyć wstrzyknięcie 0,1 ml produktu SIILTIBCY w drugą ręką lub w tą samą rękę w odległości co najmniej 4 cm od miejsca pierwszego wstrzyknięcia.

Po zakończeniu testu zaleca się ścisłą obserwację pacjenta przez co najmniej 15 minut.

Ocena reakcji

Produkt SIILTIBCY wstrzyknięty śródskórnym może powodować stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia. Stwardnienie może być postrzegane jako uniesiony obszar z wyraźnie określonym marginesem w miejscu wstrzyknięcia i wokół niego. Chociaż stwardnieniu może towarzyszyć rumień, należy mierzyć tylko stwardnienie.

Stwardnienie należy zmierzyć 48 do 72 godzin po wstrzyknięciu. Należy zmierzyć średnicę stwardnienia poprzecznie do długiej osi przedramienia za pomocą linijki. Aby ułatwić pomiar, zaleca się użycie elastycznej (lub łatwo zginanej) linijki.

Zazwyczaj stwardnienie i rumień zmniejszają się po 4 dniach i znikają w ciągu 28 dni od wstrzyknięcia.

Interpretacja

Stwardnienie o wielkości ≥ 5 mm jest uważane za dodatni wynik testu, który wskazuje na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*.