

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

SIILTIBCY (0,5 microgramas + 0,5 microgramas)/ml solução injetável  
Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma dose (0,1 ml) contém 0,05 microgramas de rdESAT-6\* e 0,05 microgramas de rCFP-10\*\*.

\*Dímero da proteína recombinante (alvo antigénico secretado precocemente) do *Mycobacterium tuberculosis*<sup>1</sup>

\*\*Proteína recombinante do filtrado da cultura de *Mycobacterium tuberculosis*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Produzido em células de *Lactococcus lactis*

Frasco para injetáveis multidose.

Um frasco para injetáveis (1 ml) contém 10 doses de 0,1 ml.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada dose (0,1 ml) contém 0,011 mg de polissorbato 20.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelo pálido, com pH de 7,2 – 7,6.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

SIILTIBCY é indicado como auxiliar de diagnóstico para a deteção de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo a doença, em adultos e crianças com idade igual ou superior a 28 dias.

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose é de 0,1 ml de SIILTIBCY.

## Populações especiais

### *Idosos*

Existem apenas dados limitados sobre a segurança e a eficácia de SIILTIBCY em pessoas com idade igual ou superior a 65 anos. Não é necessário qualquer ajuste posológico nesta população.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de SIILTIBCY em recém-nascidos com menos de 28 dias de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

## Modo de administração

SIILTIBCY deve ser preparado e administrado por meio de injeção intradérmica por profissionais de saúde com formação na técnica de Mantoux. O medicamento deve ser administrado com a higiene adequada das mãos e utilizando técnica asséptica, da seguinte forma:

- Aspire 0,1 ml de SIILTIBCY utilizando uma seringa de 1 ml com uma agulha com bisel curto. Antes de aspirar SIILTIBCY do frasco para injetáveis multidose, expulse todo o ar da seringa. Se o frasco para injetáveis já estiver aberto, limpe-o com um algodão embebido em álcool e deixe-o secar antes de utilizar.
- Administre 0,1 ml de SIILTIBCY por via intradérmica no terço médio do antebraço, utilizando a técnica de Mantoux. Para isso, estique ligeiramente a pele e segure a agulha quase paralelamente à superfície da pele com o bisel virado para cima. Introduza a ponta da agulha na camada superficial da derme. Certifique-se de que a agulha é visível através da epiderme durante a injeção. Não aplique o teste em áreas com cicatrizes, erupções cutâneas, queimaduras ou tatuagens.
- Injete lentamente os 0,1 ml da solução aspirada. Aparecerá uma pequena pápula esbranquiçada com 8 a 10 milímetros (mm) de diâmetro, que deverá desaparecer após cerca de 10 minutos. Se a pápula não aparecer, repita uma nova injeção de 0,1 ml de SIILTIBCY no outro braço ou no mesmo braço a pelo menos 4 cm de distância do primeiro local de injeção.

## Avaliação da reação

O SIILTIBCY injetado por via intradérmica poderá induzir uma induração no local de injeção. A induração pode ser observada como uma área elevada com margens claramente definidas no local de injeção e em seu redor. Embora a induração possa ser acompanhada de eritema, apenas a induração deve ser medida.

A induração é medida 48 a 72 horas após a injeção ser realizada por um profissional de saúde qualificado. Meça o diâmetro da induração transversalmente ao eixo longo do antebraço com uma régua. Para facilitar a medição, sugere-se uma régua flexível (ou facilmente dobrável).

Normalmente, a induração e o eritema diminuirão após 4 dias e desaparecerão no prazo de 28 dias após a injeção.

## Interpretação

Uma induração  $\geq 5$  mm é considerada um resultado de teste positivo, o que indica infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.

A interpretação dos resultados dos testes cutâneos deve considerar o contexto específico da utilização e da avaliação do risco, podendo ser complementada por radiografia e outras avaliações diagnósticas.

A realização de um teste antes de 6 a 8 semanas após a exposição ao *Mycobacterium tuberculosis* poderá resultar num resultado falso-negativo.

O risco de resultados falso-positivos poderá aumentar se SIILTIBCY for repetido no prazo de 6 semanas. Assim, deve ser observado um intervalo de pelo menos 6 semanas entre a repetição de testes cutâneos de tuberculina. Isto pode ser relevante para pessoas que participam num programa de rastreio, tais como profissionais de saúde e contactos de casos de tuberculose ativa (ou seja, caso índice).

Como com qualquer ferramenta de diagnóstico, os resultados falso-negativos são possíveis (ver secção 5.1 para detalhes). Se for encontrado um resultado de teste negativo, mas a suspeita clínica for elevada, devem ser realizados exames adicionais.

Os resultados dos testes não são influenciados pela vacinação prévia com *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG).

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.  
Hipersensibilidade ao *Lactococcus lactis*.

Reação local ou sistémica grave a outros medicamentos derivados do *Mycobacterium tuberculosis*.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

##### Recomendações gerais

##### Anafilaxia

São possíveis reações anafiláticas ou outras reações alérgicas após a administração de SIILTIBCY. Equipamentos apropriados para o controlo de tais reações devem estar sempre disponíveis durante a condução do teste. Recomenda-se a observação atenta durante pelo menos 15 minutos após o teste.

##### Via de administração

A adesão à técnica de Mantoux na administração de SIILTIBCY é essencial para a obtenção de resultados fiáveis, pelo que deve ser evitada a injeção subcutânea ou intramuscular.

##### Populações especiais

SIILTIBCYA reatividade ao SIILTIBCY pode ser menor ou fornecer resultados falsos-negativos em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles que recebem terapêutica imunossupressora e indivíduos positivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) se a contagem de células do timo (células T) positivas para o agrupamento de diferenciação 4 (CD4+) for  $< 100$  células T/mm<sup>3</sup>. Um resultado de teste positivo indica infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, independentemente da contagem de células T CD4+.

Pode haver um risco aumentado de resultados falso-negativos na população idosa devido à imunossenescência relacionada com a idade.

### Exposição prévia a micobactérias não tuberculosas

SIILTIBCY não identifica indivíduos com exposição prévia a micobactérias não tuberculosas, bem como aqueles que receberam vacina ou terapêutica com *Bacillus Calmette-Guérin*, não sendo, por isso, a sua utilização adequada para este fim.

### Diagnóstico de tuberculose ativa

SIILTIBCY não pode ser utilizado como ferramenta autónoma para o diagnóstico de tuberculose ativa. Além disso, a avaliação de risco, a radiografia e outras avaliações diagnósticas devem ser consideradas para indivíduos com suspeita de tuberculose ativa.

### Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,011 mg de polissorbato 20 em cada dose, que é equivalente a 0,11 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação.

Semelhante a outros testes cutâneos de *Mycobacterium tuberculosis*, a reatividade ao SIILTIBCY poderá diminuir em pessoas que estejam a receber corticosteroides ou agentes imunossupressores.

Pode observar-se uma reatividade reduzida quando SIILTIBCY é utilizado após vacinação com vacinas atenuadas (p. ex., vacinas contra o sarampo, papeira e rubéola). Esta diminuição da reatividade poderá resultar em reações falso-negativas. Assim, SIILTIBCY deve ser administrado antes ou ao mesmo tempo da vacinação ou deve ser adiado 4 semanas após a vacinação.

Independentemente da utilização concomitante de outros medicamentos, um resultado de teste positivo indica infeção por *Mycobacterium tuberculosis*.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Não existem dados ou a quantidade de dados sobre a utilização de SIILTIBCY em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não são esperados quaisquer efeitos durante a gravidez, porque a exposição sistémica ao SIILTIBCY é negligenciável. SIILTIBCY pode ser utilizado durante a gravidez.

## Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistêmica da mulher a amamentar ao SIILTIBCY é negligenciável. O teste cutâneo pode ser realizado durante a amamentação.

## Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais sobre os efeitos de SIILTIBCY na fertilidade. Considerando a exposição sistêmica humana negligenciável ao SIILTIBCY, não são esperados efeitos sobre a fertilidade em indivíduos do sexo masculino e feminino.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de SIILTIBCY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança apresentado abaixo baseia-se em dados obtidos a partir de 7 ensaios clínicos (TESEC-01 a TESEC-07), nos quais SIILTIBCY foi administrado a 2 960 indivíduos (com idades compreendidas entre 32 dias e 76 anos) (Tabela 1).

As reações adversas mais frequentes foram prurido no local de injeção (20%), dor no local de injeção (8%) e hematoma no local de injeção (6%).

#### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas estão listadas de acordo com a seguinte frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); muito raras ( $< 1/10\ 000$ ) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas medicamentosas (RAMs) estão organizadas por Classes de sistemas de órgãos (*System Organ Class*, SOC) do MedDRA. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1: Reações adversas notificadas com SIILTIBCY (lactentes, crianças, adolescentes e adultos combinados)**

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Linfadenopatia
	Raras	Linfadenite
		Eosinofilia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia
	Pouco frequentes	Tonturas
	Raras	Mal-estar da cabeça
		Parestesia
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Diarreia
		Náuseas
	Raras	Vômito

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>
Afeções hepatobiliares	Raras	Hepatite
		Icterícia
		Transaminases aumentadas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea
		Prurido
	Raras	Suores noturnos
		Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Dor na extremidade
	Raras	Mialgia
		Artrite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Prurido no local de injeção
	Frequentes	Hematoma no local de injeção
		Vesículas no local de injeção
		Induração no local de injeção <sup>#</sup>
		Tumefação do local de injeção
		Dor no local de injeção
		Erupção cutânea no local de injeção
		Eritema no local de injeção
	Pouco frequentes	Úlcera no local de injeção
		Hemorragia no local de injeção
		Pirexia
		Mal-estar geral
		Fadiga
		Descoloração no local de injeção
		Dor
		Doença tipo gripe
	Raras	Dor axilar
		Inflamação no local de injeção
		Urticária no local de injeção
		Nódulo no local de injeção
		Pápula no local de injeção
		Arrepios
		Hipoestesia no local de injeção

#: Ver “Descrição das reações adversas selecionadas” para mais detalhes.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Reações no local de injeção

As reações no local de injeção de natureza ligeira foram frequentes e incluíram prurido, dor, hematoma, erupção cutânea, vesículas, induração, eritema e tumefação. Induração e eritema são reações esperadas em indivíduos infetados pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Casos com induração superior a 50 mm e eritema superior a 80 mm são pouco frequentes. As reações no local de injeção foram geralmente transitórias e normalmente diminuíram de gravidade no prazo de 4 dias e desapareceram no prazo 28 dias.

#### Populações especiais

Os doentes com estatuto VIH positivo no momento da consulta de rastreio foram incluídos nos ensaios clínicos com SIILTIBCY se estivessem a receber terapia antirretroviral, mas foram excluídos se tivessem diagnóstico de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Com base nos dados disponíveis, a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas na população VIH positiva pareceram globalmente semelhantes aos da população adulta em geral.

#### População pediátrica

A avaliação da segurança em crianças e adolescentes baseia-se em dados obtidos a partir de 2 ensaios de Fase 3, TESEC-05 e TESEC-06, nos quais um total de 723 indivíduos pediátricos com idades compreendidas entre 32 dias e 17 anos receberam SIILTIBCY (ver secção 5.1). Globalmente, o perfil de segurança em lactentes, crianças e adolescentes foi semelhante ao observado na população adulta.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Não foram notificados casos de sobredosagem.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**, código ATC: **ainda não atribuído**.

#### Mecanismo de ação

SIILTIBCY contém dois antigénios recombinantes específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 e rCFP-10. Em caso de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY induz uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio dirigida por citocinas, que são libertadas pelas células T auxiliares tipo 1 após estimulação pelos antigénios específicos presentes no SIILTIBCY.

Esta reação é observada como uma induração no local de injeção. A induração atinge o seu máximo 48 a 72 horas após a administração.

#### Eficácia clínica

O desempenho diagnóstico do SIILTIBCY na identificação de indivíduos infetados com *Mycobacterium tuberculosis* foi avaliado em três ensaios clínicos principais TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07 (Tabela 2, Tabela 3) em comparação a outros testes imunológicos de diagnóstico de



tuberculose aprovados, ou seja, o derivado proteico purificado da tuberculina do Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, doravante designado por PPD) e QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

A comparação da sensibilidade e da especificidade de SIILTIBCY e de outros testes de diagnóstico (QFT e PPD) foi avaliada numa análise *post hoc* na população do conjunto completo de análise (FAS) com tuberculose confirmada e no grupo de controlo negativo, respetivamente (Tabela 2 e Tabela 3).

#### TESEC-05

Este estudo de Fase 3 comparou o desempenho diagnóstico de SIILTIBCY vs QFT, em combinação com uma avaliação duplamente cega, aleatorizada e de corpo dividido de SIILTIBCY vs PPD. Os objetivos primários do ensaio foram avaliar o desempenho de SIILTIBCY em relação à idade, estado de VIH e contagem de CD4+, e avaliar a segurança clínica de SIILTIBCY, com ênfase em crianças e indivíduos VIH positivos. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de positividade do teste de SIILTIBCY; os parâmetros de avaliação secundários foram comparações da positividade dos testes SIILTIBCY, PPD e QFT, bem como sensibilidade e especificidade.

O ensaio foi realizado na África do Sul, onde a tuberculose é endémica, a prevalência da infeção pelo VIH é elevada e a vacinação BCG à nascença é uma prática de rotina.

Foi incluído um total de 1 190 indivíduos, dos quais 1 090 eram casos com suspeita de tuberculose (0 a 65 anos). Duzentos e noventa e nove indivíduos (25,1%) eram VIH positivos e 882 (74,1%) estavam vacinados com BCG. A média etária (desvio padrão [DP]) da idade de todos os indivíduos foi de 22,5 (18,3) anos, com um intervalo de 1 mês a 65 anos. A distribuição por género foi próxima dos 50% (49,5% mulheres vs 50,5% homens). A população de controlo negativo (n = 100) foi constituída por crianças dos 5 aos 11 anos de idade, sem contacto conhecido com pessoas infetadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e sem sinais de sintomas de tuberculose.

Os indivíduos foram aleatorizados para receberem injeções duplas de SIILTIBCY e PPD num dos antebraços (corpo dividido); as amostras de sangue para análise QFT foram colhidas antes da administração dos testes cutâneos e as taxas de positividade dos testes foram comparadas.

#### TESEC-06

Este estudo duplo-cego, aleatorizado, de corpo dividido, de Fase 3, realizado em 13 centros em Espanha, comparou o desempenho diagnóstico de SIILTIBCY com QFT em 4 grupos de risco (controlo negativo, contactos ocasionais, contactos próximos e controlos positivos). O objetivo principal foi avaliar se se observaria uma tendência na positividade do teste SIILTIBCY com um risco crescente de infeção por *Mycobacterium tuberculosis* (ou seja, desde controlos negativos a contactos ocasionais e contactos próximos). Os parâmetros de avaliação secundários foram comparações da positividade, sensibilidade e especificidade dos testes SIILTIBCY, QFT e PPD.

Foram incluídos novecentos e setenta e nove indivíduos elegíveis (com idades compreendidas entre os 0 e os 76 anos), compreendendo 263 controlos negativos, 299 contactos ocasionais, 316 contactos próximos e 101 doentes com tuberculose. A média etária (DP) de todos os indivíduos inscritos foi de 30,6 (14,5) anos. No geral, 53,5% dos indivíduos eram mulheres e 46,5% eram homens. De todos os indivíduos inscritos, 366 (37,4%) foram vacinados com BCG. Todos os indivíduos nos contactos ocasionais e próximos, e nos grupos de controlo positivo, receberam injeções duplas de SIILTIBCY e PPD. No grupo de controlo negativo, 213 indivíduos receberam injeções duplas de SIILTIBCY e PPD em braços diferentes e um subgrupo de 50 indivíduos recebeu apenas SIILTIBCY para explorar se as respostas de SIILTIBCY eram afetadas pela administração simultânea de PPD. O teste QFT foi planeado para todos os indivíduos com idade igual ou superior a 5 anos, antes da administração dos testes cutâneos, de forma a evitar possíveis respostas de reforço.

#### TESEC-07

Tratou-se de um ensaio duplo-cego, aleatorizado e controlado, de Fase 2/3, em adultos com tuberculose pulmonar (TBP) ativa recém-diagnosticada e em tratamento durante < 2 semanas, realizado em 7 centros na África do Sul. Os objetivos primários do ensaio foram investigar e comparar os tamanhos da induração do SIILTIBCY e do PPD quando injetados isoladamente ou concomitantemente em braços diferentes, e avaliar se as injeções concomitantes de SIILTIBCY e PPD influenciam a sensibilidade dos testes. O objetivo secundário do ensaio foi comparar as taxas de positividade do teste (sensibilidade) de SIILTIBCY com as do PPD e QFT.

Quatrocentos e cinquenta e seis adultos elegíveis (com idades entre 18 e 67 anos) foram incluídos e aleatorizados em 1 de 3 grupos de tratamento para receberem SIILTIBCY (n = 1 534), PPD (n = 149) ou SIILTIBCY e PPD (n = 153) num dos antebraços. As amostras para o teste QFT foram colhidas antes da administração dos testes cutâneos.

Na população FAS, a média etária (DP) foi de 37,2 (12,7) anos no grupo de SIILTIBCY, 36,3 (11,8) anos no de PPD e 35,3 (11,5) anos no grupo de SIILTIBCY e PPD. No geral, 64,3% dos indivíduos eram homens e 35,7% eram mulheres.

**Tabela 2: Análise de sensibilidade – ensaios clínicos individuais TESEC-05/-06/-07 (populações FAS com tuberculose confirmada)**

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

Abreviaturas: BCG = Bacilo de Calmette-Guérin; IC = intervalo de confiança; FAS = conjunto de análise completo; VIH = vírus da imunodeficiência humana; mm = milímetro; n = número de indivíduos da população com um resultado do teste; PPD = derivado proteico purificado da tuberculina RT 23 SSI; QFT = teste QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. A análise de sensibilidade foi realizada *post hoc*. As percentagens foram calculadas usando n como denominador. O resultado diagnóstico do teste SIILTIBCY utilizou um ponto de corte (*cut-off*)  $\geq 5$  mm. O resultado diagnóstico do teste PPD utilizou um corte de teste  $\geq 15$  mm para indivíduos VIH negativos e vacinados com BCG e 5 mm para os restantes. O resultado diagnóstico do teste QFT foi baseado no algoritmo do fabricante. Os indeterminados QFT foram incorporados na análise como “não positivos” ou “não negativos”, dependendo se foi calculada a sensibilidade ou especificidade do QFT, respetivamente. Os indivíduos com suspeita de tuberculose não foram considerados nos cálculos de sensibilidade.

**Tabela 3: Análise de especificidade – ensaios clínicos individuais TESEC-05/-06 (populações FAS sem tuberculose)**

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Diferença na especificidade, % (IC 95%)	
Ensaio clínico	n	Especificidade, % (IC 95%)	n	Especificidade, % (IC 95%)	n	Especificidade, % (IC 95%)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	100	83,0 (75,6; 90,4)	98	71,4 (62,5; 80,4)	100	85,0 (78,0; 92,0)	11,6 (-1,0; 24,2)	-2,0 (-13,2; 9,2)
TESEC-06	263	96,6 (94,4; 98,8)	263	96,2 (93,9; 98,5)	213	93,4 (90,1; 96,8)	0,4 (-3,2; 3,9)	3,2 (-1,3; 7,6)

Abreviaturas: BCG = Bacilo de Calmette-Guérin; IC = intervalo de confiança; FAS = conjunto de análise completo; VIH = vírus da imunodeficiência humana; mm = milímetro; n = número de indivíduos da população com um resultado do teste; PPD = derivado proteico purificado da tuberculina RT 23 SSI; QFT = teste QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. A análise de especificidade foi realizada *post hoc*. As percentagens foram calculadas usando n como denominador. O resultado diagnóstico do teste SIILTIBCY utilizou um ponto de corte  $\geq 5$  mm. O resultado diagnóstico do teste PPD utilizou um corte de teste  $\geq 15$  mm para indivíduos VIH negativos e vacinados com BCG e 5 mm para os restantes. O resultado diagnóstico do teste QFT foi baseado no algoritmo do fabricante. Os indeterminados QFT foram incorporados na análise como “não positivos” ou “não negativos”, dependendo se foi calculada a sensibilidade ou especificidade do QFT, respetivamente. Os indivíduos com suspeita de tuberculose não são considerados no cálculo da especificidade. A especificidade não foi avaliada no ensaio clínico TESEC-07, uma vez que o ensaio foi realizado em doentes recentemente diagnosticados com tuberculose ativa.

#### Análise de suporte

Foi realizada uma análise *post hoc* dos dados agrupados dos 3 ensaios clínicos principais (TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07) para avaliar o desempenho diagnóstico de SIILTIBCY. Os indeterminados QFT foram incorporados na análise como “não positivos” ou “não negativos”, dependendo se foi calculada a sensibilidade ou especificidade do QFT, respetivamente. Os indivíduos com suspeita de tuberculose não foram considerados no cálculo da sensibilidade ou especificidade.

#### Sensibilidade

A sensibilidade foi avaliada em indivíduos com tuberculose ativa confirmada por cultura nos estudos TESEC-05 e TESEC-07. A sensibilidade de SIILTIBCY (n = 380) foi de 76,8% (IC 95%: 72,6; 81,1) em comparação com 68,0% (IC 95%: 64,0; 72,0) para o QFT (n = 516) e 85,2% (IC 95%: 81,6; 88,8) para o DPP (n = 378). A diferença percentual na sensibilidade foi de 8,8% (IC 95%: 2,7; 14,9) em comparação com QFT e de -8,3% (IC 95%: -14,2; -2,5) em comparação com PPD.

#### Populações especiais

##### População pediátrica

Um total de 723 indivíduos pediátricos (32 dias a 2 anos: 115 indivíduos; 2 a 4 anos: 156 indivíduos; 5 a 11 anos: 312 indivíduos; 12 a 17 anos: 140 indivíduos) foram incluídos em 2 ensaios de Fase 3, TESEC-05 e TESEC-06, com o objetivo de avaliar o desempenho diagnóstico e a segurança de SIILTIBCY na população pediátrica. O grupo pediátrico recebeu a mesma dose de SIILTIBCY que o grupo adulto. A induração foi medida 2 a 3 dias após a administração de SIILTIBCY e o ponto de corte para um teste positivo foi  $\geq 5$  mm.

A sensibilidade e especificidade de SIILTIBCY nos diferentes grupos etários foram avaliadas numa análise agrupada *post hoc* dos 3 ensaios clínicos principais (TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07).

Nas crianças dos 0 aos 10 anos de idade, a sensibilidade de SIILTIBCY (n = 5) foi de 80,0% (IC 95%: 44,9; 100,0) em comparação com 66,7% (IC 95%: 13,3; 100,0) para QFT (n = 3) e 60,0% (IC 95%: 30,0; 100,0) para PPD (n = 2).

17,1; 100,0) para DPP (n = 5). Nos indivíduos dos 11 aos 25 anos de idade, a sensibilidade de SIILTIBCY (n = 108) foi de 81,5% (IC 95%: 74,2; 88,8) em comparação com 76,3% (IC 95%: 69,1; 83,5) para QFT (n = 135) e 90% (IC 95%: 84,1; 95,9) para DPP (n = 100).

Nas crianças dos 0 aos 10 anos, a especificidade de SIILTIBCY (n = 85) foi de 81,2% (IC 95%: 72,9; 89,5) em comparação com 72,3% (IC 95%: 62,7; 81,9) para QFT (n = 83) e 84,7% (IC 95%: 77,1; 92,4) para DPP (n = 85). Nos indivíduos dos 11 aos 25 anos de idade, a especificidade de SIILTIBCY (n = 241) foi de 98,3% (IC 95%: 96,7; 100,0) em comparação com 95,9% (IC 95%: 93,3; 98,4) para QFT (n = 241) e 97,4% (IC 95%: 95,1; 99,6) para DPP (n = 191).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Não foram realizados estudos farmacocinéticos. Como SIILTIBCY é administrado por via intradérmica, a exposição é principalmente local, sendo de se esperar muito pouco efeito sistêmico.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos sobre o rdESAT-6 (administrado por via subcutânea a ratos e cães) e a associação rdESAT-6 + rCFP-10 (administrada por via subcutânea a ratos) não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade aguda e de dose repetida. Um estudo de desenvolvimento embriofetal na combinação rdESAT-6 + rCFP-10 e veículo fenol a 0,5% (incluído na formulação comercial), administrada por via subcutânea a ratos, não revelou toxicidade materna nem anomalias embriofetais. A dose humana equivalente estimada na qual não foram observados efeitos em ratos foi de 4,64 µg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (mais de 2 700 vezes superior à dose humana) nos estudos de toxicidade de dose repetida e de 6,08 µg/kg para rdESAT-6 + CFP-10 no estudo de desenvolvimento embriofetal (mais de 3 500 vezes superior à dose humana).

# **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

## **6.1 Lista dos excipientes**

Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado (E339)

Di-hidrogenoortofosfato de potássio (E340)

Cloreto de potássio (E508)

Cloreto de sódio

Polissorbato 20 (E432)

Fenol

Água para preparações injetáveis

## **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

## **6.3 Prazo de validade**

Frasco para injetáveis por abrir

3 anos.

Após a primeira abertura

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 28 dias entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, uma vez aberto, o medicamento pode ser conservado durante um máximo de 28 dias entre 2 °C e 8 °C. Outros tempos e condições de conservação em utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

1 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro multidose transparente com rolha (borracha bromobutílica) e tampa de plástico destacável com selo de alumínio. Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,1 ml.

#### Apresentações

- 1 frasco para injetáveis multidose
- Embalagem múltipla contendo 10 (10 embalagens de 1) frascos para injetáveis multidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Após a administração, os doentes devem ser instruídos a manterem o local de injeção limpo. Deve evitar-se coçar o local de injeção, podendo aplicar-se uma compressa fria no caso de comichão.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

A solução deve ser eliminada se forem observadas partículas visíveis.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Serum Life Science Europe GmbH  
Ahrensburger Strasse 1  
30659 Hannover  
Alemanha

### **8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 13 de janeiro de 2025

## **10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante das substâncias ativas de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Bilthoven Biologicals B.V.  
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Países Baixos

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C) da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).



**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIILTIBCY (0,5 microgramas + 0,5 microgramas)/ml solução injetável  
Antigénios derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Uma dose (0,1 ml) contém:

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

Cada frasco para injetáveis (1 ml) contém 10 doses de 0,1 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenoortofosfato de potássio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, polissorbato 20, fenol, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis multidose (10 doses de 0,1 ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intradérmica.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira abertura, conservar no frigorífico e utilizar no prazo de 28 dias.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Serum Life Science Europe GmbH  
Ahrensburger Strasse 1  
30659 Hannover  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1882/001      1 frasco para injetáveis multidose (10 doses)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml injetável  
rdESAT-6 / rCFP-10  
Via intradérmica.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

Frasco para injetáveis multidose de 1 ml (10 doses de 0,1 ml)

**6. OUTROS**

Uma vez aberto, conservar no frigorífico e utilizar no prazo de 28 dias.  
Data da eliminação:

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (EMBALAGEM MÚLTIPLA - COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIILTIBCY (0,5 microgramas + 0,5 microgramas)/ml solução injetável  
Antígenos derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Uma dose (0,1 ml) contém:

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

Cada frasco para injetáveis (1 ml) contém 10 doses de 0,1 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenoortofosfato de potássio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, polissorbato 20, fenol, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

Embalagem múltipla: 10 (10 embalagens de 1) frascos para injetáveis multidose.  
Cada frasco para injetáveis contém 10 doses de 0,1 ml

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intradérmica.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira abertura, conservar no frigorífico e utilizar no prazo de 28 dias.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Serum Life Science Europe GmbH  
Ahrensburger Strasse 1  
30659 Hannover  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) frascos para injetáveis multidose (embalagem múltipla)  
(100 doses)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC

SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DE FRASCO PARA INJETÁVEIS (EMBALAGEM MÚTIPLA - COM BLUE BOX)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

SIILTIBCY (0,5 microgramas + 0,5 microgramas)/ml solução injetável  
Antigénios derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Uma dose (0,1 ml) contém:

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

Cada frasco para injetáveis (1 ml) contém 10 doses de 0,1 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Hidrogenofosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenoortofosfato de potássio, cloreto de potássio, cloreto de sódio, polissorbato 20, fenol, água para preparações injetáveis. Consultar o folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 frasco para injetáveis multidose (10 doses de 0,1 ml).

Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intradérmica.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Após a primeira abertura, conservar no frigorífico e utilizar no prazo de 28 dias.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Serum Life Science Europe GmbH  
Ahrensburger Strasse 1  
30659 Hannover  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1882/002  
(100 doses)

10 (10 x 1) frascos para injetáveis multidose (embalagem múltipla)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**SIILTIBCY (0,5 microgramas + 0,5 microgramas)/ml solução injetável**  
Antigénios derivados de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de receber este teste cutâneo, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é SIILTIBCY e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber SIILTIBCY
3. Como SIILTIBCY é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar SIILTIBCY
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### 1. O que é SIILTIBCY e para que é utilizado

SIILTIBCY destina-se ao uso para diagnóstico e contém como substâncias ativas duas proteínas (antigénios) específicas da tuberculose designadas rdESAT-6 e rCFP-10.

SIILTIBCY é injetado na pele (por via intradérmica) para detetar a infeção (incluindo doença) causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* em adultos e crianças com idade igual ou superior a 28 dias. Para a interpretação dos resultados dos testes, é utilizado em conjunto com outros procedimentos médicos.

Se uma pessoa tiver sido infetada com *Mycobacterium tuberculosis*, o seu sistema imunitário responderá produzindo citocinas (proteínas inflamatórias) que causam induração (endurecimento) no local onde SIILTIBCY foi injetado, o que geralmente ocorre 48 a 72 horas após a injeção.

### 2. O que precisa de saber antes de receber SIILTIBCY

#### Não deve receber SIILTIBCY

- se tem alergia às substâncias ativas de SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia ao *Lactococcus lactis*, uma bactéria utilizada para produzir SIILTIBCY.
- se teve uma reação local (pele) ou geral grave (que afetou qualquer parte do corpo) a outros testes cutâneos de tuberculina.

#### Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de fazer o teste com SIILTIBCY

- se fez um teste SIILTIBCY nas últimas 6 semanas.
- se foi vacinado nas últimas 4 semanas com vacinas vivas (tais como vacinas contra o sarampo, a papeira e a rubéola).

- se está a tomar algum medicamento (como corticosteroides) ou tem alguma doença que possa suprimir o sistema imunitário, como o vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Embora se desconheça a ocorrência com SIILTIBCY, em casos muito raros ocorreram reações alérgicas graves (anafilaxia), como inchaço dos lábios, face e garganta, dificuldade respiratória e urticária, com outros testes cutâneos de tuberculina. Informe imediatamente o médico ou enfermeiro que lhe realizou este teste cutâneo ou contacte o médico ou o serviço de urgência mais próximo se tiver um ou mais destes sintomas após ter sido testado com SIILTIBCY.

### **Crianças e adolescentes**

Não existem advertências ou precauções adicionais aplicáveis a crianças ou adolescentes.

### **Outros tipos de micobactérias (micobactérias não tuberculosas) e SIILTIBCY**

SIILTIBCY não é adequado para a identificação de contacto prévio com tipos de micobactérias que não causam tuberculose, bem como de vacinação prévia com Bacillus Calmette-Guérin.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de fazer o teste cutâneo.

Não se prevê que a realização do teste SIILTIBCY durante a gravidez e o aleitamento tenha um efeito prejudicial.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de SIILTIBCY sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **SIILTIBCY contém potássio, sódio e polissorbato 20**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é praticamente “isento de potássio”.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,011 mg de polissorbato 20 em cada dose, que é equivalente a 0,11 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

## **3. Como SIILTIBCY é administrado**

O médico ou enfermeiro irá injetar SIILTIBCY na camada superior da pele do seu antebraço.

A dose recomendada é de 0,1 ml. A dose é igual em todas as faixas etárias.

Após a injeção, irá surgir uma pápula (alto na pele) com 8–10 milímetros de diâmetro que irá permanecer durante cerca de 10 minutos. Pode surgir vermelhidão e induração (endurecimento da pele) no local de injeção. Após a injeção, o seu médico ou enfermeiro poderá vigiá-lo durante pelo menos 15 minutos para vigiar os sinais de reação alérgica.

Deve manter o local de injeção limpo; não coçar o local de injeção e, em caso de comichão, pode ser aplicada uma compressa fria.

**Para a leitura do teste, deverá regressar após 48 a 72 horas ao seu médico ou enfermeiro para verificar o resultado. Se tiver aparecido vermelhidão ou induração, esse deverá diminuir após este período.**

Informações detalhadas sobre o modo de administração de SIILTIBCY e de avaliação do resultado encontram-se incluídas na secção “A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde”.

O teste SIILTIBCY não é influenciado por vacinação prévia com a vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis graves**

Embora se desconheça a ocorrência com SIILTIBCY, em casos muito raros ocorreram reações alérgicas graves (anafilaxia), como inchaço dos lábios, face e garganta, dificuldade respiratória e urticária, com outros testes cutâneos de tuberculina. Se tiver alguma destas reações, informe imediatamente o médico ou enfermeiro que lhe realizou o teste cutâneo ou contacte o médico ou o serviço de urgência mais próximo.

##### **Outros efeitos indesejáveis**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Prurido (comichão) no local de injeção

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Hematoma (nódoa negra) no local de injeção
- Vesículas (manchas) no local de injeção
- Dor de cabeça
- Induração (endurecimento da pele) no local de injeção
- Inchaço no local de injeção
- Dor no local de injeção
- Erupção na pele no local de injeção
- Eritema (vermelhidão) no local de injeção

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Linfadenopatia (inchaço dos gânglios linfáticos)
- Febre
- Feridas no local de injeção
- Hemorragia (sangramento) no local de injeção
- Mal-estar (sensação geral de desconforto, doença ou falta de bem-estar)
- Tonturas
- Erupção na pele
- Prurido (comichão)
- Mialgia (dor muscular)
- Fadiga (cansaço)
- Descoloração (perda de cor na pele) no local de injeção
- Dor nas extremidades (mãos, braços, pés ou pernas)
- Dor
- Gastroenterite (inflamação do estômago e dos intestinos)
- Diarreia
- Estado gripal
- Náusea (sensação de doença)

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- Linfadenite (infecção nos gânglios linfáticos)
- Hepatite (inflamação no fígado)

- Urticária (zonas vermelhas na pele com comichão e saliências) em qualquer parte do corpo
- Dor na axila
- Mal-estar da cabeça
- Arrepios
- Hipoestesia (dormência no local da injeção)
- Pápula (protuberância elevada) no local da injeção
- Urticária (zonas vermelhas e elevadas na pele com comichão) no local de injeção
- Nódulo (caroço inchado) no local de injeção
- Inflamação no local de injeção
- Eosinofilia (aumento dos glóbulos brancos)
- Suores noturnos
- Artrite (dor e inchaço nas articulações)
- Vômito
- Aumento das transaminases (aumento dos níveis sanguíneos das enzimas hepáticas)
- Parestesia (dormência, formigueiro) em qualquer parte do corpo
- Icterícia (cor amarelada da pele e dos olhos)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar SIILTIBCY**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez aberto, o frasco para injetáveis pode ser utilizado até 28 dias desde que conservado no frigorífico (2 °C-8 °C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de SIILTIBCY**

- As substâncias ativas são os antigénios derivados de *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 e erCFP-10.  
Uma dose (0,1 ml) de SIILTIBCY contém 0,05 microgramas de rdESAT-6 e 0,05 microgramas de rCFP-10.
- Os outros componentes são hidrogenofosfato dissódico di-hidratado (E339), di-hidrogenoortofosfato de potássio (E340), cloreto de potássio (E508), cloreto de sódio, polissorbato 20 (E432), fenol e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “SIILTIBCY contém potássio, sódio e polissorbato 20”).

### **Qual o aspeto de SIILTIBCY e conteúdo da embalagem**

SIILTIBCY solução injetável (injetável) é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Este medicamento não deve ser utilizado se forem observadas partículas visíveis.

SIILTIBCY está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis de vidro multidose ou em embalagens múltiplas contendo 10 (10 embalagens de 1) frascos para injetáveis de vidro multidose, cada um contendo 1 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Serum Life Science Europe GmbH  
Ahrensburger Strasse 1  
30659 Hannover  
Alemanha

**Fabricante**

Bilthoven Biologicals B.V.  
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Países Baixos

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde**

SIILTIBCY deve ser preparado e administrado por meio de injeção intradérmica por profissionais de saúde com formação na técnica de Mantoux. O medicamento deve ser administrado com a higiene adequada das mãos e utilizando técnica assética, da seguinte forma:

- Aspire 0,1 ml de SIILTIBCY utilizando uma seringa de 1 ml com uma agulha com bisel curto. Antes de aspirar SIILTIBCY do frasco para injetáveis multidose, expulse todo o ar da seringa. Se o frasco para injetáveis já estiver aberto, limpe-o com um algodão embebido em álcool e deixe-o secar antes de utilizar.
- Administre 0,1 ml de SIILTIBCY por via intradérmica no terço médio do antebraço, utilizando a técnica de Mantoux. Para isso, estique ligeiramente a pele e segure a agulha quase paralelamente à superfície da pele com o bisel virado para cima. Introduza a ponta da agulha na camada superficial da derme. Certifique-se de que a agulha é visível através da epiderme durante a injeção. Não aplique o teste em áreas com cicatrizes, erupções cutâneas, queimaduras ou tatuagens.
- Injete lentamente os 0,1 ml da solução aspirada. Aparecerá uma pequena pápula esbranquiçada com 8 a 10 milímetros de diâmetro, que deverá desaparecer ao fim de cerca de 10 minutos. Se a pápula não aparecer, repita uma nova injeção de 0,1 ml de SIILTIBCY no outro braço ou no mesmo braço a pelo menos 4 cm de distância do local da primeira injeção.

Recomenda-se a observação atenta do doente durante pelo menos 15 minutos após o teste.

*Avaliação da reação*

SIILTIBCY injetado por via intradérmica pode induzir uma induração no local de injeção. A induração pode ser observada como uma área elevada com margens claramente definidas no local de injeção e em seu redor. Embora a induração possa ser acompanhada de eritema, apenas a induração deve ser medida.



A induração deve ser medida 48 a 72 horas após a injeção. Meça o diâmetro da induração transversalmente ao eixo longo do antebraço com uma régua. Para facilitar a medição, sugere-se uma régua flexível (ou facilmente dobrável).

Normalmente, a induração e o eritema diminuirão após 4 dias e desaparecerão no prazo de 28 dias após a injeção.

#### *Interpretação*

Uma induração  $\geq 5$  mm é considerada um resultado de teste positivo, o que indica infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.