

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

SIILTIBCY (0,5 mikrogramov + 0,5 mikrogramov)/ml raztopina za injiciranje
antigena (rdESAT-6 in rCFP-10), pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En odmerek (0,1 ml) vsebuje 0,05 mikrogramov rdESAT-6* in 0,05 mikrogramov rCFP-10**.

*Rekombinantni dimer zgodnje sekretorne antigenske tarče bakterije *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Beljakovine rekombinantnega filtrata kulture bakterije *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Proizvedeno v celicah *Lactococcus lactis*

Večodmerna viala.

Ena viala (1 ml) vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml.

Pomožna snov z znanim učinkom

En odmerek (0,1 ml) vsebuje 0,011 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina z vrednostjo pH 7,2–7,6.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SIILTIBCY je indicirano kot diagnostični pripomoček za odkrivanje okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, vključno z boleznijo, pri odraslih in otrocih, starih 28 dni ali več.

To zdravilo je namenjeno samo za diagnostično uporabo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek je 0,1 ml zdravila SIILTIBCY.

Posebne populacije

Starejši

Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila SIILTIBCY pri osebah, starih 65 let in več, so omejeni. Odmerka pri tej populaciji ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila SIILTIBCY pri otrocih, mlajših od 28 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo SIILTIBCY morajo pripraviti in z intradermalno injekcijo dajati zdravstveni delavci, usposobljeni za tehniko Mantoux. Zdravilo je treba aplicirati ob ustrezni higieni rok in z uporabo aseptične tehnike, kot sledi:

- 0,1 ml zdravila SIILTIBCY se odvzame z 1-ml injekcijsko brizgo z iglo s kratko poševno konico. Pred dajanjem se zdravilo SIILTIBCY izvleče iz večodmerne vial in iz injekcijske brizge iztisne morebiten zrak. Če je bila viala že odprta, jo pred uporabo premažite z alkoholnim zložencem in pustite, da se posuši.
- Vnesite 0,1 ml zdravila SIILTIBCY intradermalno v srednjo tretjino podlakti s tehniko Mantoux. Zato kožo rahlo napnite in iglo držite skoraj vzporedno s površino kože z lumnom igle, obrnjenim navzgor. Konico igle vstavite v površinsko plast dermisa. Prepričajte se, da je igla med injiciranjem vidna skozi epidermis. Testa ne uporabljajte na območjih brazgotin, izpuščajev, opeklin ali tetovaž.
- Počasi injicirajte izvlečeno količino 0,1 ml raztopine. Pojavi se majhna belkasta papula premera 8-10 milimetrov (mm), ki mora po približno 10 minutah izginiti. Če se papula ne pojavi, ponovite novo injekcijo 0,1 ml zdravila SIILTIBCY na drugi roki ali na isti roki vsaj 4 cm stran od mesta prve injekcije.

Ocenjevanje reakcije

Intradermalno injicirani odmerki zdravila SIILTIBCY lahko na mestu injiciranja povzročijo otrdlino. Otrdlina je vidna kot dvignjeno območje z jasno opredeljenim robom na mestu in okoli mesta injiciranja. Čeprav lahko otrdlino spremlja eritem, je treba izmeriti le otrdlino.

Otrdlino izmeri usposobljen zdravstveni delavec 48 do 72 ur po injiciranju. Z ravnilom izmerite premer otrdlina prečno na dolgo os podlakti. Za lažje merjenje je priporočljivo uporabiti prožno (ali zlahka upogljivo) ravnilo.

Običajno se induracija in eritem zmanjšata po 4 dneh in izgine v 28 dneh po injiciranju.

Razlaga

Otrdlina velikosti ≥ 5 mm se šteje za pozitiven rezultat testa, ki kaže na okužbo z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri razlagi rezultatov kožnih testov je treba upoštevati poseben kontekst uporabe in ocene tveganja, dopolniti pa jih je mogoče z radiografijo in drugimi diagnostičnimi ocenami.

Izvedba testa pred 6 do 8 tedni od izpostavljenosti bakteriji *Mycobacterium tuberculosis* lahko povzroči lažno negativen rezultat.

Tveganje za lažno pozitivne rezultate testa se lahko poveča, če se test z zdravilom SIILTIBCY ponovi v 6 tednih. Zato je treba med ponovljenimi kožnimi testi na tuberkulozo upoštevati vsaj 6-tedenski

presledek. To je lahko pomembno za posameznike, ki sodelujejo v presejalnem programu, kot so zdravstveni delavci in stiki z aktivnimi primeri tuberkuloze (tj. indeksni primer).

Kot pri vsakem diagnostičnem orodju so možni lažno negativni rezultati (za podrobnosti glejte poglavje 5.1). Če je rezultat testa negativen, vendar je klinični sum velik, je treba opraviti nadaljnje preiskave.

Predhodno cepljenje z bakterijo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ne vpliva na rezultate testa.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na *Lactococcus lactis*.

Huda lokalna ali sistemska reakcija na druga zdravila, pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Anafilaksija

Po uporabi zdravila SIILTIBCY so možne anafilaktične ali druge alergijske reakcije. Med izvajanjem testa mora biti vedno na voljo ustrezna oprema za obvladovanje takšnih reakcij. Po opravljenem testu se priporoča vsaj 15-minutno natančno opazovanje.

Pot uporabe

Pri dajanju zdravila SIILTIBCY je upoštevanje tehnike Mantoux bistveno za pridobitev zanesljivih rezultatov, zato se izogibajte podkožnemu ali intramuskularnemu injiciranju.

Posebne populacije

Reaktivnost na zdravilo SIILTIBCY je lahko manjša ali daje lažno negativne rezultate pri imunsko oslabljenih posameznikih, vključno s tistimi, ki prejemajo imunosupresivno terapijo, in posameznikih, pozitivnimi na humani virus imunske pomanjkljivosti (HIV), če je število celic pomagalk (celice T) z označevalcem pripadnosti 4+ (CD4+) < 100 T-celic/mm³. Pozitiven rezultat testa pomeni okužbo z *Mycobacterium tuberculosis* ne glede na število celic T CD4+.

Pri starejši populaciji se lahko poveča tveganje lažno negativnih rezultatov zaradi imunosenzibilizacije s starostjo.

Predhodna izpostavljenost netuberkuloznim mikobakterijam

Zdravilo SIILTIBCY ne identificira oseb s predhodno izpostavljenostjo netuberkuloznim mikobakterijam ter oseb, ki so prejele cepivo *Bacillus Calmette-Guérin* ali terapijo, zato uporaba v ta namen ni ustrezna.

Diagnoza aktivne tuberkuloze

Zdravilo SIILTIBCY se ne more uporabljati kot samostojno orodje za diagnosticiranje bolezni aktivne tuberkuloze. Poleg tega je treba pri osebah, pri katerih obstaja sum na aktivno tuberkulozo, razmisliti o oceni tveganja, radiografiji in drugih diagnostičnih ocenah.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 0,011 mg polisorbata 20 na odmerek, kar ustreza 0,11 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Podobno kot pri drugih kožnih testih za bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* je lahko reaktivnost na zdravilo SIILTIBCY zmanjšana pri osebah, ki prejemajo kortikosteroide ali imunosupresive.

Zmanjšano reaktivnost je mogoče opaziti, kadar se zdravilo SIILTIBCY uporablja po cepljenju z živimi cepivi (npr. cepivi proti ošpicam, mumpsu in rdečkam). Ta zmanjšana reaktivnost lahko povzroči lažno negativne reakcije. Zato je treba zdravilo SIILTIBCY uporabiti pred cepljenjem ali hkrati z njim ali pa ga odložiti za 4 tedne po cepljenju.

Ne glede na sočasno uporabo drugih zdravil pozitiven rezultat testa pomeni okužbo z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila SIILTIBCY pri nosečnicah ni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Učinkov med nosečnostjo ni pričakovati, saj je sistemska izpostavljenost zdravilu SIILTIBCY zanemarljiva. Zdravilo SIILTIBCY se lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke se ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost doječe matere zdravilu SIILTIBCY zanemarljiva. Kožni test se lahko izvaja med dojenjem.

Plodnost

Študije na živalih o vplivu zdravila SIILTIBCY na plodnost niso bile izvedene. Glede na zanemarljivo sistemska izpostavljenost ljudi zdravilu SIILTIBCY ni pričakovati učinkov na plodnost pri moških in ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo SIILTIBCY nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostni profil, predstavljen v nadaljevanju, temelji na podatkih, pridobljenih v 7 kliničnih preskušanjih (TESEC-01 do TESEC-07), v katerih je zdravilo SIILTIBCY prejelo 2960 oseb (starih od 32 dni do 76 let) (preglednica 1).

Najpogostejši neželeni učinki so bili pruritus na mestu injiciranja (20 %), bolečina na mestu injiciranja (8 %) in hematoma na mestu injiciranja (6 %).

Prikaz neželenih učinkov v preglednici

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po organskih sistemih MedDRA. V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi zdravila SIILTIBCY (dojenčki, otroci, mladostniki in odrasli skupaj)

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	limfadenopatija
	redki	limfadenitis
		eozinofilija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica
	redki	nelagodje v glavi
		parestezije
Bolezni prebavil	občasni	driska
		navzea
	redki	bruhanje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	hepatitis
		zlatenica
		zvišana vrednost transaminaz
Bolezni kože in podkožja	občasni	kožni izpuščaj
		srbenje
	redki	nočno znojenje
		koprivnica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	bolečina v okončini
	redki	mialgija
		artritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pruritus na mestu injiciranja

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinki
	pogosti	hematom na mestu injiciranja
		vezikli na mestu injiciranja
		otrdlina na mestu injiciranja [#]
		otekline na mestu injiciranja
		bolečina na mestu injiciranja
		izpuščaj na mestu injiciranja
		edem na mestu injiciranja
	občasni	razjeda na mestu injiciranja
		krvavitve na mestu injiciranja
		pireksija
		občutek slabosti
		utrujenost
		obarvanje na mestu injiciranja
		bolečina
		gripi podobna bolezen
	redki	bolečina v pazduhi
		vnetje na mestu injiciranja
		urtikarija na mestu injiciranja
		vozlič na mestu injiciranja
		papula na mestu injiciranja
		mrazenje
		hipestezija na mestu injiciranja

#: Za več podrobnosti glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcija na mestu injiciranja

Pogoste so bile blage reakcije na mestu injiciranja, ki so vključevale pruritus, bolečino, hematom, izpuščaj, vezikle, otrdlino, eritem in otekline. Otrdlina in eritem sta pričakovani reakciji pri osebah, okuženih z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*. Primeri z otrdlino, večjo od 50 mm, in eritemom, večjim od 80 mm, so redki. Reakcije na mestu injiciranja so bile običajno prehodne in so se običajno zmanjšale v 4 dneh ter izginile v 28 dneh.

Posebne populacije

Bolniki, ki so bili ob presejalnem obisku HIV pozitivni, so bili vključeni v klinična preskušanja z zdravilom SIILTIBCY, če so prejeli protiretrovirusno zdravljenje, vendar so bili izključeni, če jim je bil diagnosticiran sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (AIDS). Na podlagi razpoložljivih podatkov so se pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov v populaciji s HIV pozitivnim statusom zdeli na splošno podobni kot v splošni odrasli populaciji.

Pediatrična populacija

Ocena varnosti pri otrocih in mladostnikih temelji na podatkih, pridobljenih iz dveh kliničnih preskušanj 3. faze, TESEC-05 in TESEC-06, v katerih je zdravilo SIILTIBCY prejelo skupaj 723 pediatričnih oseb, starih od 32 dni do 17 let (glejte poglavje 5.1). Na splošno je bil varnostni profil pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih podoben tistemu, ki so ga opazili pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: **še ni bila dodeljena**, oznaka ATC: **še ni bila dodeljena**.

Mehanizem delovanja

Zdravilo SIILTIBCY vsebuje dva rekombinantna antigena, specifična za bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, rDESAT-6 in rCFP-10. V primeru okužbe z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* zdravilo SIILTIBCY povzroči zapozneno preobčutljivostno reakcijo, ki jo usmerjajo citokini, ki jih po stimulaciji s specifičnimi antigeni, vključenimi v zdravilo SIILTIBCY, sproščajo celice T pomagalkke tipa 1.

Ta reakcija je vidna kot otrdina na mestu injiciranja. Otrdina je največja 48 do 72 ur po aplikaciji.

Klinična učinkovitost

Diagnostična učinkovitost zdravila SIILTIBCY za identifikacijo oseb, okuženih z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, je bila ocenjena v treh ključnih kliničnih preskušanjih TESEC-05, TESEC-06 in TESEC-07 (preglednica 2, preglednica 3) v primerjavi z drugimi odobrenimi diagnostičnimi imunološkimi testi za tuberkulozo, tj. tuberkulinskim prečiščenim proteinskim derivatom Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, v nadaljevanju PPD) in QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

Primerjava občutljivosti in specifičnosti SIILTIBCY in drugih diagnostičnih testov (QFT in PPD) je bila ocenjena v analizi *post hoc* na populaciji celotnega nabora za analizo (FAS - full analysis set) s potrjeno tuberkulozo oziroma v negativni kontrolni skupini (preglednica 2 in preglednica 3).

TESEC-05

V tem preskušanju 3. faze so primerjali diagnostično uspešnost zdravila SIILTIBCY v primerjavi s QFT v kombinaciji z dvojno slepo, randomizirano oceno aplikacije različnih zdravil v različne dele telesa (»split-body«) zdravila SIILTIBCY v primerjavi s PPD. Primarni cilji preskušanja so bili oceniti učinkovitost zdravila SIILTIBCY glede na starost, status HIV in število CD4⁺ ter oceniti klinično varnost zdravila SIILTIBCY s poudarkom na otrocih in HIV pozitivnih osebah. Primarni opazovani dogodek je bil stopnja pozitivnosti testa zdravila SIILTIBCY; sekundarni opazovani dogodki so bili primerjave pozitivnosti testov zdravila SIILTIBCY, PPD in QFT ter občutljivost in specifičnost.

Preskušanje se je izvajalo v Južni Afriki, kjer je tuberkuloza endemična, pojavnost okužbe s HIV visoka, cepljenje proti BCG ob rojstvu pa rutinska praksa.

V preskušanje je bilo vključenih 1190 oseb, od katerih je bilo 1090 sumljivih primerov tuberkuloze (0 do 65 let). Dvesto devetindevetdeset preiskovancev (25,1 %) je bilo okuženih s HIV, 882 (74,1 %) pa

je bilo cepljenih proti BCG. Povprečna starost (standardni odklon [SD]) vseh preiskovancev je bila 22,5 (18,3) leta z razponom od 1 meseca do 65 let. Razporeditev po spolu je bila skoraj 50-odstotna (49,5 % žensk v primerjavi s 50,5 % moških). Negativno kontrolno populacijo (n = 100) so sestavljali otroci, stari od 5 do 11 let, ki niso imeli znanega stika z osebami, okuženimi z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, in niso kazali znakov tuberkuloze.

Preiskovanci so bili randomizirani za prejem dvojnih injekcij zdravila SIILTIBCY in PPD v eno ali drugo podlaket (»split-body«); vzorci krvi za analizo QFT so bili odvzeti pred izvedbo kožnih testov, primerjane pa so bile tudi stopnje pozitivnosti testov.

TESEC-06

To dvojno slepo, randomizirano, »split-body« klinično preskušanje 3. faze so izvajali v 13 centrih v Španiji za primerjavo diagnostične uspešnosti zdravila SIILTIBCY s QFT v 4 skupinah tveganja (negativna kontrola, občasni stiki, tesni stiki in pozitivne kontrole). Primarni cilj je bil oceniti, ali je trend pozitivnosti testa zdravila SIILTIBCY opaziti pri povečanju tveganja za okužbo z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* (tj. od negativnih kontrol do občasnih stikov do tesnih stikov). Sekundarni rezultati so bili primerjava pozitivnosti testov zdravila SIILTIBCY, QFT in PPD, občutljivosti in specifičnosti.

Vključenih je bilo devetsto sedemindeset primernih oseb (starih od 0 do 76 let), med katerimi je bilo 263 negativnih kontrol, 299 občasnih stikov, 316 tesnih stikov in 101 bolnik s tuberkulozo. Povprečna starost (SD) vseh vključenih oseb je bila 30,6 (14,5) leta. Na splošno je bilo 53,5 % oseb ženskega spola in 46,5 % moških. Od vseh vključenih oseb je bilo 366 (37,4 %) cepljenih proti BCG. Vsi preiskovanci v skupinah občasnih in tesnih stikov ter pozitivnih kontrolnih skupinah so prejeli dvojne injekcije zdravila SIILTIBCY in PPD. V negativni kontrolni skupini je 213 preiskovancev prejelo dvojne injekcije zdravila SIILTIBCY in PPD v različni roki, podskupina 50 preiskovancev pa samo zdravilo SIILTIBCY, da bi raziskali, ali je sočasno dajanje PPD vplivalo na odziv na zdravilo SIILTIBCY. Za vse preiskovance, stare 5 let in več, je bilo pred izvedbo kožnih testov načrtovano testiranje QFT, da bi se izognili morebitnim pospeševalnim odzivom (booster responses).

TESEC-07

To je bilo dvojno slepo, randomizirano, nadzorovano klinično preskušanje faze 2/3 pri odraslih z novo diagnosticirano aktivno pljučno tuberkulozo (PTB), ki so se zdravili < 2 tedna, izvedeno v 7 centrih v Južni Afriki. Primarni cilji preskušanja so bili raziskati in primerjati velikost otdline testa zdravila SIILTIBCY in PPD, kadar sta bila injicirana samostojno ali sočasno v različni roki, ter oceniti, ali sočasno injiciranje zdravila SIILTIBCY in PPD vpliva na občutljivost testov. Sekundarni cilj preskušanja je bil primerjati stopnjo pozitivnosti (občutljivosti) testa SIILTIBCY s testoma PPD in QFT.

Štiristo šestinpetdeset odraslih (starih od 18 do 67 let), ki so izpolnjevali pogoje, je bilo vključenih in randomiziranih v eno od treh skupin zdravljenja, ki so dobile zdravilo SIILTIBCY (n = 1534), PPD (n = 149) ali zdravilo SIILTIBCY in PPD (n = 153) v obe podlakti. Vzorci za testiranje QFT so bili odvzeti pred izvedbo kožnih testov.

V populaciji FAS je bila povprečna starost (SD) v skupini SIILTIBCY 37,2 (12,7) leta, v skupini PPD 36,3 (11,8) leta in v skupini SIILTIBCY in PPD 35,3 (11,5) leta. Na splošno je bilo 64,3 % preiskovancev moškega spola in 35,7 % ženskega spola.

Preglednica 2: Analiza občutljivosti – posamična klinična preskušanja TESEC-05/-06/-07 (populacija FAS (FAS-full analysis set) s potrjeno tuberkulozo)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Razlika v občutljivosti, % (95-% IZ)	
Klinično preskušanje	n	Občutljivost, % (95-% IZ)	n	Občutljivo st, % (95-% IZ)	n	Občutljivo st, % (95-% IZ)	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)	10	81,2 (73,6; 88,8)	10	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)	44	69,5 (65,2; 73,8)	30	87,1 (83,4; 90,9)	8,5 (1,9; 15,1)	-9,1 (-15,4; -2,8)

Kratice: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; IZ = interval zaupanja; FAS = celotni nabor za analizo; HIV = virus človeške imunske pomanjkljivosti; mm = milimeter; n = število oseb v populaciji z rezultatom testa; PPD = tuberkulinski prečiščeni beljakovinski derivat RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. Analiza občutljivosti je bila izvedena *post hoc*. Odstotki so bili izračunani z uporabo n kot imenovalca. Za diagnostični rezultat testa SIILTIBCY je bila uporabljena mejna vrednost ≥ 5 mm. Za diagnostični izid testa PPD je bila uporabljena mejna vrednost ≥ 15 mm pri osebah, negativnih na HIV, in osebah, cepljenih proti BCG, v nasprotnem primeru pa ≥ 5 mm. Diagnostični rezultat testa QFT je temeljil na algoritmu proizvajalca. Neopredeljene vrednosti QFT so bile vključene v analizo kot »ne pozitivne« ali »ne negativne«, odvisno od tega, ali je bila izračunana občutljivost ali specifičnost QFT. Preiskovanci s sumom na tuberkulozo pri izračunu občutljivosti niso bili upoštevani.

Preglednica 3: Analiza specifičnosti – posamična klinična preskušanja TESEC-05/-06 (populacija FAS brez tuberkuloze)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Razlika v specifičnosti, % (95-% IZ)	
Klinično preskušanje	n	Specifičnost, % (95-% IZ)	n	Specifičnost, % (95-% IZ)	n	Specifičnost, % (95-% IZ)	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 (-3,3; 3,9)	3,2 (-1,3; 7,6)

Kratice: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; IZ = interval zaupanja; FAS = celotni nabor za analizo; HIV = virus človeške imunske pomanjkljivosti; mm = milimeter; n = število oseb v populaciji z rezultatom testa; PPD = tuberkulinski prečiščeni beljakovinski derivat RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. Analiza specifičnosti je bila izvedena *post hoc*. Odstotki so bili izračunani z uporabo n kot imenovalca. Za diagnostični rezultat testa SIILTIBCY je bila uporabljena mejna vrednost ≥ 5 mm. Za diagnostični izid testa PPD je bila uporabljena mejna vrednost ≥ 15 mm pri osebah, negativnih na HIV, in osebah, cepljenih proti BCG, v nasprotnem primeru pa ≥ 5 mm. Diagnostični rezultat testa QFT je temeljil na algoritmu proizvajalca. Neopredeljene vrednosti QFT so bile vključene v analizo kot »ne pozitivne« ali »ne negativne«, odvisno od tega, ali je bila izračunana občutljivost ali specifičnost QFT. Preiskovanci s sumom na tuberkulozo niso bili upoštevani pri izračunu specifičnosti. Specifičnosti niso ocenili v kliničnem preskušanju TESEC-07, ker je bilo preskušanje izvedeno pri bolnikih, pri katerih je bila nedavno diagnosticirana aktivna tuberkuloza.

Podporna analiza

Analiza *post hoc* podatkov, združenih iz 3 osrednjih kliničnih preskušanj (TESEC-05, TESEC-06 and TESEC-07), je bila izvedena za oceno diagnostične uspešnosti zdravila SIILTIBCY. Neopredeljene vrednosti QFT so bile vključene v analizo kot »ne pozitivne« ali »ne negativne«, odvisno od tega, ali je bila izračunana občutljivost ali specifičnost QFT. Preiskovanci s sumom na tuberkulozo niso bili upoštevani pri izračunu občutljivosti ali specifičnosti.

Občutljivost

Občutljivost je bila ocenjena pri osebah z aktivno, na kulturi potrjeno tuberkulozo iz študij TESEC-05 in TESEC-07. Občutljivost zdravila SIILTIBCY (n = 380) je bila 76,8 % (95-% IZ: 72,6; 81,1) v primerjavi z 68,0 % (95-% IZ: 64,0; 72,0) za QFT (n = 516) in 85,2 % (95-% IZ: 81,6; 88,8) za PPD (n = 378). Odstotna razlika v občutljivosti je bila 8,8 % (95-% IZ: 2,7; 14,9) v primerjavi s QFT in -8,3 % (95-% IZ: -14,2; -2,5) v primerjavi s PPD.

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Skupno 723 pediatričnih oseb (od 32 dni do 2 leti: 115 oseb; 2 do 4 leta: 156 oseb; 5 do 11 let: 312 oseb; 12 do 17 let: 140 oseb) je bilo vključenih v dve klinični preskušnji 3. faze, TESEC-05 in TESEC-06, katerih namen je bil oceniti diagnostično učinkovitost in varnost zdravila SIILTIBCY v pediatrični populaciji. Pediatrična skupina je prejela enak odmerek zdravila SIILTIBCY kot skupina odraslih. Otrdlino so izmerili 2 do 3 dni po dajanju zdravila SIILTIBCY, mejna vrednost za pozitiven, test pa je bila ≥ 5 mm.

Občutljivost in specifičnost zdravila SIILTIBCY v različnih starostnih skupinah je bila ocenjena v združeni analizi *post hoc* 3 osrednjih kliničnih preskušanj (TESEC-05, TESEC-06 in TESEC-07).

Občutljivost zdravila SIILTIBCY pri otrocih, starih od 0 do 10 let (n = 5), je bila 80,0 % (95-% IZ: 44,9; 100,0) v primerjavi s 66,7 % (95-% IZ: 13,3; 100,0) za QFT (n = 3) in 60,0 % (95-% IZ: 17,1; 100,0) za PPD (n = 5). Občutljivost zdravila SIILTIBCY pri posameznikih, starih od 11 do 25 let (n = 108), je bila 81,5 % (95-% IZ: 74,2; 88,8) v primerjavi s 76,3 % (95-% IZ: 69,1; 83,5) za QFT (n = 135) in 90 % (95-% IZ: 84,1; 95,9) za PPD (n = 100).

Specifičnost zdravila SIILTIBCY pri otrocih, starih od 0 do 10 let (n = 85), je bila 81,2 % (95-% IZ: 72,9; 89,5) v primerjavi s 72,3 % (95-% IZ: 62,7; 81,9) za QFT (n = 83) in 84,7 % (95-% IZ: 77,1; 92,4) za PPD (n = 85). Specifičnost zdravila SIILTIBCY pri posameznikih, starih od 11 do 25 let (n = 241), je bila 98,3 % (95-% IZ: 96,7; 100,0) v primerjavi s 95,9 % (95-% IZ: 93,3; 98,4) za QFT (n = 241) in 97,4 % (95-% IZ: 95,1; 99,6) za PPD (n = 191).

5.2 Farmakodinamične lastnosti

Farmakodinamičnih študij niso opravili. Ker se zdravilo SIILTIBCY daje intradermalno, je izpostavljenost večinoma lokalna in se pričakuje zelo majhen sistemski učinek.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o rdESAT-6 (podkožni vnos podgani in psu) in kombinaciji rdESAT-6 + rCFP-10 (podkožni vnos podgani) na osnovi običajnih študij akutne toksičnosti in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študija embriofetalnega razvoja kombinacije rdESAT-6 + rCFP-10 in vehikla fenola 0,5 % (vključenega v komercialno formulacijo), ki je bila podkožno dana podgani, ni pokazala toksičnosti za mater in embriofetalne nenormalnosti. Ocenjeni ekvivalentni odmerek za človeka, pri katerem pri podganah niso bili opaženi učinki, je bil 4,64 $\mu\text{g/kg}$ za rdESAT-6 + rCFP-10 (več kot 2700-krat večji od odmerka za človeka) v študijah toksičnosti pri ponovljenih odmerkih in 6,08 $\mu\text{g/kg}$ za rdESAT-6 + CFP-10 v študiji embriofetalnega razvoja (več kot 3500-krat večji od odmerka za človeka).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)
kalijev dihidrogenfosfat (E340)
kalijev klorid (E508)
natrijev klorid
polisorbat 20 (E432)
fenol
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leti.

Po prvem odprtju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 28 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika se izdelek po odprtju lahko hrani največ 28 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Za druge čase in pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1 ml raztopine v prozorni večodmerni stekleni viali z zamaškom (bromobutilna guma) in plastično odstranljivo zaporko z aluminijasto prekrivno zaščito. Vsaka viala vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml.

Velikosti pakiranja

- 1 večodmerna viala
- Skupno pakiranje, ki vsebuje 10 (10 pakiranj po 1) večodmernih vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ob odpustu je treba bolnike poučiti, da mora biti mesto injiciranja čisto. Izogibati se je treba praskanju mesta injiciranja, v primeru srbenja pa je mogoče uporabiti hladen obkladek.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Raztopino je treba zavreči, če opazimo vidne delce.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. januar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

SIILTIBCY (0,5 mikrogramov + 0,5 mikrogramov)/ml raztopina za injiciranje
antigena (rdESAT-6 in rCFP-10), pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,1 ml) vsebuje:

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

Ena viala (1 ml) vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbat 20, fenol, voda za injekcije. Glejte navodilo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena večodmerna viala (10 odmerkov po 0,1 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intradermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju shranjujte v hladilniku, uporabite v 28 dneh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1882/001

Ena večodmerna viala (10 odmerkov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/ml injekcija
rdESAT-6 / rCFP-10
intradermalna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml večodmerna viala (10 odmerkov po 0,1 ml)

6. DRUGI PODATKI

Odprto vialo shranjujte v hladilniku, uporabite v 28 dneh.
Datum, ko je treba vialo zavreči:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (SKUPNO PAKIRANJE - Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

SIILTIBCY (0,5 mikrogramov + 0,5 mikrogramov)/ml raztopina za injiciranje
antigena (rdESAT-6 in rCFP-10), pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,1 ml) vsebuje:

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

Ena viala (1 ml) vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbit 20, fenol, voda za injekcije. Glejte navodilo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Skupno pakiranje: 10 (10 pakiranj po 1) večodmernih vial.
Ena viala vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intradermalna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju shranjujte v hladilniku, uporabite v 28 dneh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) večodmernih vial (skupno pakiranje) (100 odmerkov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA VIALE (SKUPNO PAKIRANJE - BREZ MODREGA OKENCA)****1. IME ZDRAVILA**

SIILTIBCY (0,5 mikrogramov + 0,5 mikrogramov)/ml raztopina za injiciranje
antigena (rdESAT-6 in rCFP-10), pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,1 ml) vsebuje:

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

Ena viala (1 ml) vsebuje 10 odmerkov po 0,1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbit 20, fenol, voda za injekcije. Glejte navodilo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 večodmerna viala (10 odmerkov po 0,1 ml).

Del skupnega pakiranja. Ni namenjeno prodaji kot samostojna enota.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intradermalna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju shranjujte v hladilniku, uporabite v 28 dneh.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) večodmernih vial (skupno pakiranje) (100 odmerkov)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

SIILTIBCY (0,5 mikrogramov + 0,5 mikrogramov)/ml raztopina za injiciranje
antigena (rdESAT-6 in rCFP-10), pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo SIILTIBCY in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo SIILTIBCY
3. Kako se daje zdravilo SIILTIBCY
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SIILTIBCY
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo SIILTIBCY in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo SIILTIBCY je namenjen za diagnostično uporabo in kot učinkovini vsebuje dva za tuberkulozo specifična proteina (antigena), imenovana rdESAT-6 in rCFP-10.

Zdravilo SIILTIBCY se injicira v kožo (intradermalno) za odkrivanje okužbe (vključno z boleznijo), ki jo povzroča bakterija *Mycobacterium tuberculosis*, pri odraslih in otrocih, starih 28 dni in več.

Razlaga rezultatov testa se uporablja skupaj z drugimi medicinskimi postopki.

Če je bila oseba okužena z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*, se bo njen imunski sistem odzval s proizvodnjo citokinov (vnetnih beljakovin), ki povzročijo induracijo (otrdlino) na mestu injiciranja zdravila SIILTIBCY, ki se običajno pojavi 48 do 72 ur po injiciranju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo SIILTIBCY

Zdravila SIILTIBCY ne smete prejeti

- če ste alergični na učinkovino zdravila SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10 ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste alergični na *Lactococcus lactis*, bakterijo, ki se uporablja za proizvodnjo zdravila SIILTIBCY.
- če ste pri drugih kožnih testih na tuberkulozo doživeli hudo lokalno (kožno) ali splošno reakcijo (prizadene vas kjer koli v telesu).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila SIILTIBCY se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste se v zadnjih 6 tednih testirali z zdravilom SIILTIBCY;

- če ste bili v zadnjih 4 tednih cepljeni z živimi cepivi (kot so cepiva proti ošpicam, mumpsu in rdečkam);
- če jemljete kakršna koli zdravila (na primer kortikosteroide) ali imate kakršne koli bolezni, ki lahko zavirajo imunski sistem, na primer virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV).

Čeprav ni znano, da bi se pojavile z zdravilom SIILTIBCY resne alergijske reakcije (anafilaksija), kot so otekanje ustnic, obraza in grla, težave z dihanjem in koprivnica, so se pojavile v zelo redkih primerih pri drugih kožnih testih za tuberkulozo. Če po testiranju z zdravilom SIILTIBCY opazite enega ali več od teh simptomov, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ki je izvedla ta kožni test, ali se obrnite na najbližjega zdravnika ali urgentni oddelek.

Otroci in mladostniki

Za otroke in mladostnike ni dodatnih opozoril ali previdnostnih ukrepov.

Druge vrste mikobakterij (netuberkulozne mikobakterije) in zdravilo SIILTIBCIJA

Zdravilo SIILTIBCY ni primerno za ugotavljanje predhodnega stika z vrstami mikobakterij, ki ne povzročajo tuberkuloze, ali predhodnega cepljenja z *Bacillus Calmette-Guérin*.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se pred izvedbo kožnega testa posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne pričakuje se, da bi imela izvedba testa z zdravilom SIILTIBCY med nosečnostjo in dojenjem škodljiv učinek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo SIILTIBCY nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev.

Zdravilo SIILTIBCY vsebuje kalij, natrij in polisorbata 20

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol kalija (39 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez kalija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml raztopine, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje manj kot 0,011 mg polisorbata 20 na odmerek, kar ustreza 0,11 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Če imate znane alergije, o tem obvestite svojega zdravnika.

3. Kako se daje zdravilo SIILTIBCY

Zdravnik ali medicinska sestra vam bo zdravilo SIILTIBCY injiciral v zgornjo plast kože podlakti.

Priporočeni odmerek je 0,1 ml. Odmerek je enak pri vseh starostnih skupinah.

Po injiciranju se bo pojavila papula (dvignjena izboklina na koži) s premerom 8-10 milimetrov, ki bo vztrajala približno 10 minut. Na mestu injiciranja se lahko pojavi rdečica in induracija (otrdelost kože). Po injiciranju vas lahko zdravnik ali medicinska sestra opazuje vsaj 15 minut, da spremlja znake alergijske reakcije.

Mesto injiciranja mora biti čisto, ne praskajte ga, v primeru srbenja pa lahko uporabite hladen obkladek.

Za odčitavanje testa se morate po 48 do 72 urah vrniti k zdravniku ali medicinski sestri, da preverita rezultat. Če se je pojavila rdečina ali zatrdlina, se mora po tem času zmanjšati.

Podrobne informacije o načinu uporabe zdravila SIILTIBCY in vrednotenju rezultata so vključene v poglavju »Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom ali zdravstvenim delavcem«.

Predhodno cepljenje z bakterijo Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ne vpliva na testiranje z zdravilom SIILTIBCY.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Čeprav ni znano, da bi se pojavile z zdravilom SIILTIBCY pojavile resne alergijske reakcije (anafilaksija), kot so otekanje ustnic, obraza in grla, težave z dihanjem in koprivnica, so se pojavile v zelo redkih primerih pri drugih kožnih testih za tuberkulozo. Če se pojavi katera koli od teh reakcij, takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, ki je ta kožni test izvedla, ali se obrnite na najbližjega zdravnika ali urgentni oddelek.

Ostali neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- pruritus (srbečica) na mestu injiciranja

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hematoma (modrica) na mestu injiciranja
- vezikli (pike) na mestu injiciranja
- glavobol
- induracija (kožna otrdina) na mestu injiciranja
- oteklina na mestu injiciranja
- bolečina na mestu injiciranja
- izpuščaj na mestu injiciranja
- eritem (rdečina) na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- limfadenopatija (oteklina bezgavk)
- zvišana telesna temperatura
- razjeda na mestu injiciranja
- hemoragija (krvavitev) na mestu injiciranja
- splošno slabo počutje (splošni občutek nelagodja, bolezní ali slabega počutja)
- omotica
- kožni izpuščaj
- pruritus (srbečica)
- mialgija (bolečine v mišicah)
- izčrpanost (utrujenost)
- obarvanje (obarvana koža) na mestu injiciranja
- bolečina v okončinah (dlani, roke, stopala ali noge)
- bolečina
- gastroenteritis (vnetje želodca in črevesja)
- driska
- gripi podobna bolezen
- navzea (občutek siljenja na bruhanje)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- limfadenitis (vnetje bezgavk)
- hepatitis (vnetje jeter)
- koprivnica (srbeči in izbočeni pordeli deli kože) na katerem koli delu telesa
- bolečina v pazduhi

- nelagodje v glavi
- mrazenje
- hipestezija (odrevenelost na mestu injiciranja)
- papula (dvignjen vozlič) injekcijska brizga
- koprivnica (srbeči in izbočeni pordeli deli kože) na mestu injiciranja
- nodul (otekla bula) na mestu injiciranja
- vnetje na mestu injiciranja
- eozinofilija (povečane vrednosti belih krvničk)
- nočno znojenje
- artritis (bolečine in otekanje sklepov)
- bruhanje
- povišane vrednost transaminaz (povišane vrednosti jetrnih encimov v krvi)
- parestezija (odrevenelost, mravljinčenje ali zbadanje) v katerem koli delu telesa
- zlatenica (rumena barva kože in oči)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila SIILTIBCY

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vial poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Odperto vialo lahko uporabljate do 28 dni, shranjeno v hladilniku (2 °C–8 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo SIILTIBCY

- Učinkovini sta antigena rdESAT-6 in rCFP-10 pridobljena iz bakterije *Mycobacterium tuberculosis*.
En odmerek (0,1 ml) zdravila SIILTIBCY vsebuje 0,05 mikrograma rdESAT-6 in 0,05 mikrograma rCFP-10.
- Druge sestavine so natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339), kalijev dihidrogenfosfat (E340), kalijev klorid (E508), natrijev klorid, polisorbit 20 (E432), fenol in voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo SIILTIBCY vsebuje kalij, natrij in polisorbit 20«).

Izgled zdravila SIILTIBCY in vsebina pakiranja

Zdravilo SIILTIBCY raztopina za injiciranje (injekcija) je bistra, brezbarvna do bledorumena raztopina. Tega zdravila ne smete uporabljati, če opazite vidne delce.

Zdravilo SIILTIBCY je na voljo v pakiranju z 1 večodmerno vialo ali v skupnem pakiranju, ki vsebujejo 10 večodmernih vial (10 pakiranj po 1), od katerih vsaka vsebuje 1 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Nemčija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletnem mestu Evropske agencije za zdravila (EMA): <https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Zdravilo SIILTIBCY morajo pripraviti in z intradermalno injekcijo dajati zdravstveni delavci, usposobljeni za tehniko Mantoux. Zdravilo je treba aplicirati ob ustrezni higieni rok in z uporabo aseptične tehnike, kot sledi:

- 0,1 ml zdravila SIILTIBCY se odvzame z 1-ml injekcijsko brizgo s kratko iglo. Pred dajanjem se zdravilo SIILTIBCY izvleče iz večodmerne viala in iz injekcijske brizge iztisne morebiten zrak. Če je bila viala že odprta, jo pred uporabo premažite z alkoholno blazinico in pustite, da se posuši.
- Vnesite 0,1 ml zdravila SIILTIBCY intradermalno v srednjo tretjino podlakti s tehniko Mantoux. Zato kožo rahlo napnite in iglo držite skoraj vzporedno s površino kože s konico navzgor. Konico igle vstavite v površinsko plast dermisa. Prepričajte se, da je igla med injiciranjem vidna skozi epidermis. Testa ne uporabljajte na območjih brazgotin, izpuščajev, opeklin ali tetovaž.
- Počasi injicirajte izvlečeno količino 0,1 ml raztopine. Pojavi se majhna belkasta papula premera 8-10 milimetrov (mm), ki mora po približno 10 minutah izginiti. Če se papula ne pojavi, ponovite novo injekcijo 0,1 ml zdravila SIILTIBCY na drugi roki ali na isti roki vsaj 4 cm stran od mesta prve injekcije.

Po opravljenem testu se priporoča vsaj 15-minutno natančno opazovanje osebe.

Ocenjevanje reakcije

Intradermalno injicirani odmerki zdravila SIILTIBCY lahko na mestu injiciranja povzročijo otrdlino. Otrdlina je vidna kot dvignjeno območje z jasno opredeljenim robom na mestu in okoli mesta injiciranja. Čeprav lahko otrdlino spremlja eritem, je treba izmeriti le otrdlino.

Otrdlino je treba izmeriti 48 do 72 ur po injiciranju. Z ravnilom izmerite premer otrdline prečno na dolgo os podlakti. Za lažje merjenje je priporočljivo uporabiti prožno (ali zlahka upogljivo) ravnilo.

Običajno se induracija in eritem zmanjšata po 4 dneh in izgine v 28 dneh po injiciranju.

Razlaga

Otrdina velikosti ≥ 5 mm se šteje za pozitiven rezultat testa, ki kaže na okužbo z bakterijo *Mycobacterium tuberculosis*.