

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tuberculina PPD Evans 2 UT/0,1 ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo:

La tuberculina PPD es el derivado proteico purificado del lote RT-23, obtenido por el Instituto Serológico Statens de Copenhague, a partir de los cultivos filtrados por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo humano.

Cada vial de 1,5 ml de Tuberculina PPD solución inyectable contiene 30 UT (unidades de tuberculina) equivalentes a 0,6 microgramos de tuberculina PPD (derivado proteico purificado) del lote RT 23.

Cada dosis (0,1 ml) contiene 2 UT = 0,04 microgramos de tuberculina PPD del lote RT 23.

Excipientes con efecto conocido

Cada dosis (0,1 ml) contiene:

Hidrogenofosfato de disodio dihidratado	0,76 mg
Cloruro de sodio	0,48 mg
Dihidrogenofosfato de potasio	0,145 mg
Sulfato potásico de hidroxiquinolina	10 µg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, incolora a amarillo pálido y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tuberculina PPD RT 23 se utiliza para diagnosticar infección por *Mycobacterium tuberculosis* mediante la técnica de Mantoux.

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Debe utilizarse siempre la presentación PPD RT 23 de 2 UT/0,1 ml. La dosis, en todos los casos, incluido la población pediátrica debe ser de 0,1 ml.

La vía de administración es inyección intradérmica.

Forma de administración

Técnica de inyección:

- Se administrará 0,1 ml de solución de tuberculina PPD RT 23 mediante una jeringa graduada de 1 ml equipada con una aguja de bisel corto (25 ó 26 gauges).
- La vía de administración será intradérmica en el tercio medio del antebrazo, en su cara anterior. La administración cerca de la articulación de la muñeca o del codo puede disminuir la reacción.
- Se debe extender ligeramente la piel e insertar el extremo de la aguja (manteniéndola casi paralela a la

superficie de la piel, con el bisel hacia arriba) en la capa superficial de la dermis, según el eje longitudinal del antebrazo. La aguja debe ser visible a través de la epidermis durante su inserción.

- Se inyecta la solución lentamente, apareciendo una pequeña pápula de 8-10 mm de diámetro que desaparecerá en aproximadamente unos 10 minutos. Si no aparece la pápula es que la solución se ha inyectado de forma demasiado profunda (subcutáneamente) o demasiado superficial de manera que una parte significativa de la dosis se saldrá del sitio de inyección, por lo que debe repetirse la prueba en el otro brazo. Si se utiliza el mismo brazo, deberá separarse el lugar de inyección al menos 4 cm del primer lugar de inyección.

La inyección puede producir una induración rodeando el área del eritema al cabo de algunas horas tras la inyección.

Lectura e interpretación de la reacción:

Deberá evaluarse la reacción al cabo de 48-72 horas tras la inyección. Después de aproximadamente 72 horas se espera que el tamaño de la induración disminuya.

La lectura se basa en la presencia o ausencia de una induración.

Una reacción positiva a tuberculina se define como una induración plana, desigual, ligeramente elevada con un diámetro de al menos 5 milímetros, rodeada de un área eritematosa, más o menos definida. Deberá valorarse únicamente la induración. El diámetro de la induración, en milímetros, se mide de forma transversal al eje longitudinal del antebrazo con una regla de plástico, transparente y flexible.

Una reacción positiva podría darse en los siguientes casos:

- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* complex (incluyendo *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* o *M. tuberculosis* subespecie *caprae*.
- Infección por una micobacteria no tuberculosa.
- Vacunación previa con la vacuna BCG. Las personas vacunadas con BCG se convierten en tuberculin positivas al cabo de 4-8 semanas tras la vacunación. Hay diversas razones para no considerar a la vacunación previa con BCG como la responsable de una reacción positiva a la tuberculina, como son:
 - (1) el porcentaje de conversión tras la vacunación puede ser inferior al 100%;
 - (2) el tamaño medio de la induración en personas que han recibido la vacuna BCG puede ser inferior a 10 mm;
 - (3) la sensibilidad a la tuberculina tiende a disminuir después de la vacunación. En aquellos países en los que la prevalencia de tuberculosis es alta una reacción a tuberculina deberá considerarse positiva, según los criterios de interpretación, independientemente de la vacunación previa con BCG.

Población pediátrica

La interpretación de la reacción es la misma que en adultos.

Personas de edad avanzada

En las personas de edad avanzada la respuesta puede aparecer de forma tardía a las 72 horas pero esto no invalida su lectura.

Se considera positiva toda induración, producida en no vacunados, igual o mayor a 5 mm, mientras que en la población vacunada con BCG en menos de 10 años, la induración debe ser mayor o igual a 15 mm para considerarse positiva (no se dispone de un método para distinguir entre la reacción a la tuberculina causada por la vacunación con BCG de la causada por infecciones micobacterianas (Ver más arriba Vacunación previa con BCG).

Según los criterios actuales la prueba se estimará como positiva en función del riesgo de tuberculosis dentro de la población del individuo a valorar. En la tabla adjunta, se indican los criterios de tamaño de la induración para considerar la reacción a la tuberculina como positiva.

Tamaño de la induración	Población en la que se considera positiva la reacción para el diagnóstico por <i>M. tuberculosis</i> (Técnica de Mantoux)
-------------------------	---

≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes VIH positivos. • Personas con casos recientes de tuberculosis (menos de dos años). • Evidencia radiológica de tuberculosis antigua. • Pacientes con trasplante de órgano sólido y otros pacientes con inmunosupresión (recibiendo el equivalente a más de 15 mg/d de prednisona durante más de un mes) • Contactos íntimos con pacientes bacilíferos
≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Residentes o empleados de las siguientes instituciones: prisiones, residencias de ancianos, hospitales y otros centros sanitarios, centros de desintoxicación para toxicómanos y albergues para personas desamparadas. • Personas con patología considerada de riesgo tales como: silicosis, diabetes, insuficiencia renal crónica, neoplasias hematológicas, gastrectomizados o con by-pass intestinal, síndrome de malabsorción intestinal, bajo peso (considerado como un 10% o menos del peso ideal), cáncer (ej., cáncer de cabeza o cuello y pulmón). • Historia de utilización de drogas (ej. cocaína, alcohol). • Usuarios de drogas por vía parenteral seronegativos para el VIH. • Inmigrantes (llegados hace menos de cinco años) de países con alta prevalencia • Niños menores de 4 años o niños o adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo
≥ 15 mm ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Personas sin factores de riesgo para tuberculosis

¹ Las reacciones ≥ 15 mm es poco probable que se deban a vacunación previa con BCG o a exposición a micobacterias medioambientales.

Repetición de la prueba de tuberculina

Si es probable que la prueba de Mantoux se repita, por ejemplo, en trabajadores sanitarios potencialmente expuestos a la infección de tuberculosis, se recomienda un método en dos fases. Las personas con una prueba cutánea inicial de tuberculina de Mantoux débil o ausente deberían someterse a una segunda prueba cutánea de tuberculina de 2 a 4 semanas después de la primera prueba. El resultado de la segunda prueba será considerado como el resultado válido.

Efecto Booster

En la mayoría de las personas que no han sido vacunadas con BCG, la sensibilidad a la tuberculina se mantiene durante toda la vida. Sin embargo, en algunas personas esta sensibilidad puede estar disminuida o desaparecer con el tiempo (ver sección 4.5).

En las personas vacunadas con BCG la sensibilidad a la tuberculina disminuye al cabo de unos años. Si se administra la tuberculina a personas vacunadas con BCG o a personas infectadas por *M. tuberculosis* cuya sensibilidad a la tuberculina se encuentra disminuida, la reacción al primer test puede ser menor o incluso estar ausente. Si se repite el test al cabo de 7-10 días la respuesta puede estar acentuada. Esto se interpreta como efecto booster, refuerzo de la respuesta inmune debilitada a la tuberculina (no ausente), y no debe ser interpretado como una conversión tuberculínica. Se considerará como válido el resultado de la segunda prueba.

La prueba cutánea de tuberculina repetida no inducirá una reacción positiva en individuos que no tienen inmunidad celular previa contra los antígenos de la tuberculina PPD RT 23.

Conversión tuberculínica

La tuberculina no sensibiliza aunque se practique más de una vez. Por ello, si resulta positiva en quien anteriormente tenía una prueba negativa, significa que ha existido una conversión tuberculínica por infección tuberculosa.

Se considera conversión o viraje tuberculínico reciente el paso, en menos de dos años, de negativo a positivo o incremento del diámetro de la induración en 6 mm o más con relación a la primera prueba y una

induración de más de 10 mm en la segunda prueba. Esto significa la adquisición reciente de la infección tuberculosa si previamente se ha descartado el efecto booster.

Causas de falsos resultados

Falsos negativos, las causas pueden ser debidas a infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, VIH), bacterianas (fiebre tifoidea, brucelosis, tifus, lepra,) o fúngicas (blastomycosis sudamericana), vacunación con virus vivos (sarampión, parotiditis, polio, varicela), trastornos metabólicos (insuficiencia renal crónica, diabetes), estados proteicos disminuidos (hipoproteïnemia severa, afibrinogenemia), enfermedades que afectan los órganos linfoides (enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia crónica, sarcoidosis), fármacos (corticoesteroides y otros agentes inmunosupresores), edad (neonatos, pacientes de edad avanzada con sensibilidad disminuida), estrés (cirugía, quemaduras, enfermedad mental, enfermedad de injerto contra huésped en pacientes trasplantados), por el uso incorrecto de la tuberculina (almacenamiento incorrecto, dilución incorrecta, desnaturalización química de la tuberculina, contaminación), errores en la forma de administración (administración de una cantidad pequeña de antígeno, administración subcutánea, retraso en la realización de la prueba una vez preparada la inyección, realización de la prueba muy cerca de otras pruebas en la piel) o errores en la lectura de la prueba (ver secciones 4.5 y 6.4).

La prueba de Mantoux puede ser negativa en la tuberculosis diseminada.

Falsos positivos, las causas pueden ser debidas a infecciones por micobacterias atípicas, vacunación BCG previa, errores en la técnica, errores en la preparación, conservación del producto de forma incorrecta (ver secciones 4.5 y 6.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Personas que han experimentado una reacción local grave a los productos de la tuberculina. Una reacción local grave puede incluir vesículas y ulceración en el sitio de la inyección y necrosis de la piel en el centro de una reacción generalizada a la tuberculina. La necrosis generalmente desaparece después de unos días.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No son necesarias precauciones especiales.

Debe evitarse la inyección subcutánea o intramuscular de tuberculina. Si esto ocurre, la reacción local no ocurrirá y los síntomas febriles generales pueden aparecer en individuos altamente sensibles.

En el lugar de la inyección podría producirse una reacción intensa con vesiculación, ulceración y necrosis.

No se debe utilizar ningún producto dermatológico con anestesia local en la zona de la piel donde se va a aplicar la inyección de tuberculina.

Aunque los fenómenos anafilácticos son extremadamente raros, es necesario tener siempre disponibles instalaciones adecuadas para su manejo durante la realización de las pruebas cutáneas.

La prueba cutánea de tuberculina repetida en pacientes previamente vacunados con BCG puede verse afectada por un fenómeno de segunda dosis.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis (0,1 ml), por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis (0,1 ml), por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Factores relacionados con el huésped que pueden disminuir la reactividad a la tuberculina:

- Edad (niños, personas de edad avanzada)
- Malnutrición
- Inmunosupresión por enfermedad (p.ej. cáncer o sarcoidosis) o fármacos (p.ej. corticosteroides)
- Infecciones virales (particularmente sarampión, mononucleosis, varicela y gripe)

Interacción con otras vacunas

Tras la vacunación con vacunas que contengan virus vivos (p.e. vacuna contra el sarampión, rubéola y parotiditis) puede producirse una reducción de la reacción. Esta reacción reducida puede dar lugar a falsos negativos. Por tanto, si la prueba de Mantoux no puede realizarse al mismo tiempo que la vacunación contra el sarampión, rubéola y parotiditis, la prueba se debe posponer de 4 a 6 semanas. Tuberculina PPD Evans puede administrarse de forma segura con todas las vacunas de virus vivos e inactivados.

Otros grupos de pacientes

Muchos pacientes coinfectados con VIH y *Mycobacterium tuberculosis* tienen anergia a tuberculina con o sin anergia a otros antígenos de pruebas cutáneas. En pacientes con tuberculosis grave (p.e. tuberculosis miliar) la reacción a tuberculina puede estar suprimida. La vacunación reciente con BCG o la infección reciente con micobacterias no tuberculosas (atípicas o ambientales), pueden dar lugar a una sensibilización cruzada y a una reacción positiva falsa en la prueba de Mantoux.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Se considera seguro el uso de Tuberculina PPD Evans RT 23 durante el embarazo y el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tuberculina PPD Evans sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA y por frecuencias.

Se definen las frecuencias como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes	Linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunológico Raras	Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas

Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes	Cefalea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raras	Necrosis cutánea Urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración Frecuentes	Dolor en el lugar de inyección Molestias en el lugar de inyección Irritación en el lugar de inyección
Poco frecuentes	Fiebre
Raras	Vesículas en la zona de inyección
Frecuencia no conocida	Ulceración en el lugar de inyección

Aunque las reacciones anafilácticas son muy raras, deberán estar disponibles siempre instalaciones adecuadas para su manejo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se esperan efectos indeseables en relación con la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: diagnóstico de la Tuberculosis, código ATC: V04CF01.

La inyección de tuberculina intradérmica provoca una reacción de hipersensibilidad celular de tipo retardada. Los linfocitos sensibilizados por una infección previa se reclutan en el lugar de la inyección donde liberan linfoquinas. Estas linfoquinas inducen la formación de la induración a través de vasodilatación local, edema, depósitos de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias.

La reacción se caracteriza por una induración de aparición retardada en la piel, siendo máxima al cabo de 48-72 horas tras la inyección.

En los casos en los que no exista reactividad, la respuesta inflamatoria se interrumpe rápidamente y no se desarrolla la induración.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos y toxicológicos con Tuberculina PPD RT 23.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Hidrogenofosfato de sodio dihidratado
- Cloruro de sodio
- Dihidrogenofosfato de potasio
- Sulfato potásico de hidroxiquinolina
- Polisorbato 80
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, el producto no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

3 años.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si tras la primera apertura, el resto del medicamento no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento durante su uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2°C - 8°C.

No se recomienda su uso después de las 24 horas de la primera extracción.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente tipo 1.

Tapones de caucho de clorobutilo.

Tuberculina PPD Evans 2 UT/0,1 ml: 1 vial de 1,5 ml de solución de tuberculina.
10 viales de 1,5 ml de solución de tuberculina.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial. Ver sección 4.2.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

El producto no contiene materiales vivos ni agentes potencialmente peligrosos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AJ Vaccines A/S
Artillerivej 5
DK-2300 Copenhagen S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.281

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/Junio/1990

Fecha de la última renovación: Junio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2019