

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/mL otopina za injekciju
Antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,1 mL) sadrži 0,05 mikrograma rdESAT-6* i 0,05 mikrograma rCFP-10**.

*Rekombinantni dimer ranog sekretornog antigena *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Rekombinantni protein filtrata kulture *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Proizvedeno u stanicama *Lactococcus lactis*

Višedozna bočica.

Jedna bočica (1 mL) sadrži 10 doza od 0,1 mL.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna doza (0,1 ml) sadrži 0,011 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do svijetložuta otopina, s pH vrijednosti od 7,2 – 7,6.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SIILTIBCY je indiciran kao dijagnostičko sredstvo za otkrivanje infekcije *Mycobacterium tuberculosis*, uključujući bolest, kod odraslih i djece u dobi od 28 dana i starije.

Ovaj lijek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza iznosi 0,1 mL lijeka SIILTIBCY.

Posebne populacije

Starije osobe

Pостоje samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka SIILTIBCY kod osoba u dobi od 65 godina i starijih. Nema potrebe za prilagodbom doze za ovu populaciju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka SIILTIBCY kod novorođenčadi mlađe od 28 dana nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

SIILTIBCY treba pripremiti i primijeniti intradermalnom injekcijom zdravstveni radnik osposobljen za Mantoux tehniku. Lijek treba primijeniti uz adekvatnu higijenu ruku i koristeći aseptičku tehniku, na sljedeći način:

- Izvucite 0,1 mL lijeka SIILTIBCY pomoću šprice od 1 mL s iglom s kratkim otvorom na vrhu. Prije vađenja lijeka SIILTIBCY iz višedozne bočice, istisnite zrak iz šprice. Ako je bočica već otvorena, obrišite je alkoholnim tupferom i pustite da se osuši prije upotrebe.
- Intradermalno primijenite 0,1 mL lijeka SIILTIBCY u srednjem dijelu podlaktice koristeći Mantoux tehniku. Stoga, malo istegnite kožu i držite iglu gotovo paralelno s površinom kože s otvorom igle prema gore. Umetnite vrh igle u površinski sloj dermisa. Pobrinite se da je igla vidljiva kroz epidermis tijekom injekcije. Ne primjenjujte test u područjima ožiljaka, osipa, opekline ili tetovaža.
- Polako ubrizgajte izvučenu otopinu od 0,1 mL. Pojavit će se mala, blijeda papula promjera 8-10 milimetara (mm), koja bi trebala nestati nakon otprilike 10 minuta. Ako papula ne nastane, ponovite novu injekciju od 0,1 mL lijeka SIILTIBCY na drugoj ruci ili na istoj ruci najmanje 4 cm daleko od prvog mjesta injekcije.

Procjena reakcije

Intradermalna injekcija lijeka SIILTIBCY može izazvati induraciju na mjestu injekcije. Induracija se može vidjeti kao uzvišeno područje s jasno definiranim rubom na i oko mjesta injekcije. Iako eritem može pratiti induraciju, mjeri se samo induracija.

Induraciju mjeri 48 do 72 sata nakon injekcije osposobljeni zdravstveni radnik. Promjer induracije mjeri se poprečno na dugu os podlaktice pomoću ravnala. Za olakšanje mjerenja preporučuje se fleksibilno (ili lako savitljivo) ravnalo.

Normalno, induracija i eritem će se smanjiti nakon 4 dana i nestati unutar 28 dana nakon injekcije.

Tumačenje

Induracija od ≥ 5 mm smatra se pozitivnim rezultatom testa, što ukazuje na infekciju *Mycobacterium tuberculosis*.

Pri tumačenju rezultata kožnog testa treba uzeti u obzir specifični kontekst upotrebe i procjenu rizika, a može se dopuniti radiografijom i drugim dijagnostičkim procjenama.

Izvođenje testa prije 6 do 8 tjedana od izlaganja *Mycobacterium tuberculosis* može rezultirati lažno negativnim rezultatom.

Rizik od lažno pozitivnih rezultata može se povećati ako se SIILTIBCY ponovi unutar 6 tjedana. Stoga bi između ponovljenih kožnih testova na tuberkulozu trebao biti razmak od najmanje 6 tjedana. To može biti važno za osobe koje sudjeluju u programu probira, kao što su zdravstveni radnici i kontakti aktivnih slučajeva tuberkuloze (tj. prvog slučaja (engl. *index case*)).

Kao i kod bilo kojeg dijagnostičkog alata, mogući su lažno negativni rezultati (vidjeti dio 5.1 za detalje). Ako je rezultat testa negativan, ali je klinička sumnja visoka, trebaju se provesti daljnja ispitivanja.

Rezultati testa nisu pod utjecajem prethodnog cijepljenja Bacillus Calmette-Guérin cjepivom (BCG).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na *Lactococcus lactis*.

Teške lokalne ili sistemske reakcije na druge proizvode dobivene iz *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Anafilaksija

Anafilaktičke ili druge alergijske reakcije moguće su nakon primjene lijeka SIILTIBCY.

Odgovarajuća oprema za zbrinjavanje takvih reakcija uvijek treba biti dostupna tijekom izvođenja testa. Preporučuje se pažljivo promatranje tijekom najmanje 15 minuta nakon testa.

Način primjene

Pridržavanje Mantoux tehnike prilikom primjene lijeka SIILTIBCY ključno je za dobivanje pouzdanih rezultata, stoga treba izbjegavati supkutanu ili intramuskularnu injekciju.

Posebne populacije

Reaktivnost na SIILTIBCY može biti niža ili može dati lažno negativne rezultate kod imunokompromitiranih osoba, uključujući one koji primaju imunosupresivnu terapiju i osobe pozitivne na virus humane imunodeficijencije (HIV) ako je broj CD4⁺ T-stanica < 100 T-stanica/mm³. Pozitivan rezultat testa ukazuje na infekciju *Mycobacterium tuberculosis* bez obzira na broj CD4⁺ T-stanica.

U starijoj populaciji može postojati povećan rizik od lažno negativnih rezultata zbog imunosenescencije s godinama.

Prethodno izlaganje netuberkuloznim mikobakterijama

SIILTIBCY ne identificira osobe s prethodnim izlaganjem netuberkuloznim mikobakterijama kao ni one koji su primili BCG cjepivo ili terapiju, stoga upotreba u te svrhe nije prikladna.

Dijagnoza aktivne tuberkuloze

SIILTIBCY se ne može koristiti kao samostalni alat za dijagnozu aktivne tuberkuloze. Osim toga, treba razmotriti procjenu rizika, radiografiju i druge dijagnostičke procjene za osobe za koje se sumnja da imaju aktivnu tuberkulozu.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,011 mg polisorbata 20 u svakoj dozi, što odgovara 0,11 mg/mL. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Slično drugim kožnim testovima na *Mycobacterium tuberculosis*, reaktivnost na SIILTIBCY može biti smanjena kod osoba koje primaju kortikosteroide ili imunosupresive.

Smanjena reaktivnost može se primijetiti kada se SIILTIBCY koristi nakon cijepljenja živim cjepivima (npr. cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole). Ova smanjena reaktivnost može rezultirati lažno negativnim reakcijama. Stoga, SIILTIBCY treba primijeniti ili prije ili u isto vrijeme kada i cijepljenje, ili treba biti odgođen za 4 tjedna nakon cijepljenja.

Bez obzira na istovremenu primjenu drugih lijekova, pozitivan rezultat testa ukazuje na infekciju *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su ograničeni podaci o upotrebi lijeka SIILTIBCY kod trudnica.

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u vezi s reproduktivnom toksičnošću (vidjeti dio 5.3).

Nema očekivanih učinaka tijekom trudnoće, budući da je sistemska izloženost lijeku SIILTIBCY zanemariva. SIILTIBCY se može koristiti tijekom trudnoće.

Dojenje

Nema očekivanih učinaka na dojenje novorođenčad/dojenčad, budući da je sistemska izloženost dojilje lijeku SIILTIBCY zanemariva. Kožni test se može provesti tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena istraživanja na životinjama o učincima lijeka SIILTIBCY na plodnost. S obzirom na zanemaruju ljudsku sistemska izloženost lijeku SIILTIBCY, ne očekuju se učinci na plodnost kod muških i ženskih ispitanika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

SIILTIBCY ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil prikazan u nastavku temelji se na podacima dobivenim iz 7 kliničkih ispitivanja (od TESEC-01 do TESEC-07), gdje je SIILTIBCY primijenjen kod 2960 ispitanika (u dobi od 32 dana do 76 godina) (Tablica 1).

Najčešće nuspojave bile su svrbež na mjestu injekcije (20%), bol na mjestu injekcije (8%) i hematoma na mjestu injekcije (6%).

Tablični popis nuspojava

Prijavljene nuspojave navedene su prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su organizirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave prijavljene s lijekom SIILTIBCY (dojenčad, djeca, adolescenti i odrasli zajedno)

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	gastroenteritis
Poremećaji krvnog i limfnog sustava	Manje često	limfadenopatija
	Rijetko	limfadenitis
		eozinofilija
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
	Manje često	omaglica
	Rijetko	nelagoda u glavi
		parestezija
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	proljevo
		mučnina
	Rijetko	povraćanje
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	hepatitis
		žutica
		povišene transaminaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	osip
		pruritus
	Rijetko	noćno znojenje
		urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	bol u ekstremitetima
	Rijetko	mialgija
		artritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	pruritus na mjestu injekcije
	Često	hematom na mjestu injekcije
		vezikule na mjestu injekcije
		induracija na mjestu injekcije [#]

Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojave
		oticanje na mjestu injekcije
		bol na mjestu injekcije
		osip na mjestu injekcije
		eritem na mjestu injekcije
	Manje često	ulkus na mjestu injekcije
		krvarenje na mjestu injekcije
		pireksija
		malaksalost
		umor
		diskoloracija na mjestu injekcije
		bol
		bolest slična gripi
	Rijetko	aksilarna bol
		upala na mjestu injekcije
		urtikarija na mjestu injekcije
		nodul na mjestu injekcije
		papula na mjestu injekcije
		zimica
		hipoestezijska na mjestu injekcije

#: Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ za više informacija.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije na mjestu injekcije

Blage reakcije na mjestu injekcije bile su česte i uključivale su pruritus, bol, hematom, osip, vezikule, induraciju, eritem i oticanje. Induracija i eritem su očekivane reakcije kod osoba zaraženih *Mycobacterium tuberculosis*. Slučajevi s induracijom većom od 50 mm i eritemom većim od 80 mm su manje česti. Reakcije na mjestu injekcije obično su bile prolazne i normalno im se težina smanjivala unutar 4 dana, a nestajale su unutar 28 dana.

Posebna populacija

Bolesnici s HIV pozitivnim statusom u trenutku pregleda uključeni su u klinička ispitivanja s lijekom SIILTIBCY ako su primali antiretrovirusnu terapiju, ali su isključeni ako im je dijagnosticiran sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). Na temelju dostupnih podataka, učestalost, tip i težina nuspojava u populaciji s HIV pozitivnim statusom činili su se općenito sličnima onima u općoj odrasloj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Procjena sigurnosti kod djece i adolescenata temelji se na podacima dobivenim iz 2 ispitivanja faze 3, TESEC-05 i TESEC-06, u kojima je ukupno 723 pedijatrijskih ispitanika u dobi od 32 dana do 17 godina primilo SIILTIBCY (vidjeti dio 5.1). Općenito, profil sigurnosti kod dojenčadi, djece i adolescenata bio je sličan onome promatranom u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena.

Mehanizam djelovanja

SIILTIBCY sadrži dva rekombinantna antigena specifična za *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 i rCFP-10. U slučaju infekcije s *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY inducira reakciju preosjetljivosti odgođenog tipa posredovanu citokinima, koji se oslobađaju iz pomoćnih T-stanica tipa 1 nakon stimulacije specifičnim antigenima uključenim u SIILTIBCY.

Ova reakcija se očituje kao induracija na mjestu injekcije. Induracija doseže svoj maksimum od 48 do 72 sata nakon primjene.

Klinička djelotvornost

Dijagnostička učinkovitost lijeka SIILTIBCY u identifikaciji osoba zaraženih *Mycobacterium tuberculosis* procijenjena je u 3 ključna klinička ispitivanja: TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07 (Tablica 2, Tablica 3), u usporedbi s drugim odobrenim dijagnostičkim imunološkim testovima za tuberkulozu, tj. tuberkulinskim pročišćenim proteinskim derivatom iz Statens Serum Instituta (SSI) (PPD RT 23 SSI, u daljnjem tekstu PPD) i QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

U usporedbi osjetljivosti i specifičnosti lijeka SIILTIBCY i drugih dijagnostičkih testova (QFT i PPD) provedena je *post hoc* analiza na punoj populaciji za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) s potvrđenom tuberkulozom i u negativnoj kontrolnoj skupini (Tablica 2 i Tablica 3).

TESEC-05

Ovo ispitivanje faze 3 usporedilo je dijagnostičku učinkovitost lijeka SIILTIBCY u odnosu na QFT, u kombinaciji s dvostruko slijepom, randomiziranom, *split-body* procjenom lijeka SIILTIBCY u odnosu na PPD. Primarni ciljevi ispitivanja bili su procijeniti učinkovitost lijeka SIILTIBCY u vezi s dobi, HIV statusom i CD4+ brojem, te procijeniti kliničku sigurnost lijeka SIILTIBCY, s naglaskom na djecu i HIV pozitivne osobe. Primarna mjera ishoda bila je stopa pozitivnosti testa za SIILTIBCY; sekundarne mjere ishoda bile su usporedbe pozitivnosti testa SIILTIBCY, PPD i QFT, kao i osjetljivost i specifičnost.

Ispitivanje je provedeno u Južnoj Africi, gdje je tuberkuloza endemska, prevalencija HIV infekcije visoka, a BCG cijepljenje pri rođenju je rutinska praksa.

Ukupno je uključeno 1190 ispitanika, od kojih je 1090 bilo sa sumnjom na tuberkulozu (u dobi od 0 do 65 godina). Dvije stotine devedeset devet ispitanika (25,1%) bilo je HIV pozitivno, a 882 (74,1%) su bili BCG cijepljeni. Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD]) dobi svih ispitanika bila je 22,5

(18,3) godina, s rasponom od 1 mjeseca do 65 godina. Distribucija prema spolu bila je gotovo 50% (žene 49,5% naspram muškaraca 50,5%). Negativna kontrolna populacija (n = 100) sastojala se od djece u dobi od 5 do 11 godina bez poznatog kontakta s osobama zaraženim *Mycobacterium tuberculosis* i bez znakova simptoma tuberkuloze.

Ispitanici su randomizirani za primanje injekcija lijeka SIILTIBCY i PPD-a u obje podlaktice (*split-body*, različite injekcije u različite podlaktice); uzorci krvi za QFT analizu prikupljeni su prije primjene kožnih testova, a stope pozitivnosti testova su uspoređene.

TESEC-06

Ovo dvostruko slijepo, randomizirano, *split-body* ispitivanje faze 3 provedeno je u 13 centara u Španjolskoj i usporedilo je dijagnostičku učinkovitost lijeka SIILTIBCY s QFT-om u 4 rizične skupine (negativna kontrola, povremeni kontakti, bliski kontakti i pozitivne kontrole). Primarni cilj bio je procijeniti postoji li trend u pozitivnosti testa SIILTIBCY s povećanim rizikom od infekcije *Mycobacterium tuberculosis* (tj. od negativnih kontrola do povremenih kontakata do bliskih kontakata). Sekundarni ishodi bili su usporedbe pozitivnosti testova SIILTIBCY, QFT-a i PPD-a, te osjetljivosti i specifičnosti.

Devetsto sedamdeset i devet podobnih ispitanika (u dobi od 0 do 76 godina) bilo je uključeno, od kojih 263 negativne kontrole, 299 povremenih kontakata, 316 bliskih kontakata i 101 bolesnik s tuberkulozom. Srednja vrijednost (SD) dobi svih uključenih ispitanika bila je 30,6 (14,5) godina. Ukupno, 53,5% ispitanika bile su žene, a 46,5% muškarci. Od svih uključenih ispitanika, 366 (37,4%) bilo je cijepljeno BCG cjepivom. Svi ispitanici u grupama povremenih i bliskih kontakata te pozitivne kontrole primili su injekcije SIILTIBCY i PPD. U negativnoj kontrolnoj grupi, 213 ispitanika primilo je injekcije SIILTIBCY i PPD u različite ruke, a podskupina od 50 ispitanika primila je samo SIILTIBCY kako bi se istražilo je li na odgovore na SIILTIBCY utjecala istodobna primjena PPD-a. QFT testiranje bilo je planirano za sve ispitanike u dobi od 5 godina i starije, prije primjene kožnih testova kako bi se izbjegli mogući pojačani odgovori.

TESEC-07

Ovo je bilo dvostruko slijepo, randomizirano, kontrolirano kliničko ispitivanje faze 2/3 kod odraslih s novodijagnosticiranom aktivnom plućnom tuberkulozom (PTB) koji se liječe manje od 2 tjedna, provedeno u 7 centara u Južnoj Africi. Primarni ciljevi ispitivanja bili su istražiti i usporediti veličine induracija uzrokovanih lijekom SIILTIBCY i PPD-jem kada se primjenjuju samostalno ili istovremeno u različitim rukama, te procijeniti utječe li istovremena primjena lijeka SIILTIBCY i PPD-a na osjetljivost testova. Sekundarni cilj ispitivanja bio je usporediti stope pozitivnosti testova (osjetljivost) lijeka SIILTIBCY s PPD-om i QFT-om.

Četiristo pedeset i šest podobnih odraslih osoba (u dobi od 18 do 67 godina) bilo je uključeno i randomizirano u jednu od tri skupine kako bi primili SIILTIBCY (n = 1534), PPD (n = 149) ili SIILTIBCY i PPD (n = 153) u obje podlaktice. Uzorci za QFT testiranje prikupljeni su prije primjene kožnih testova.

U FAS populaciji, srednja vrijednost dobi (SD) bila je 37,2 (12,7) godina u SIILTIBCY grupi, 36,3 (11,8) godina za PPD i 35,3 (11,5) godina za skupinu koja je primila SIILTIBCY i PPD. Ukupno 64,3% ispitanika bilo je muškaraca, a 35,7% žena.

Tablica 2: Analiza osjetljivosti – pojedinačna klinička ispitivanja TESEC-05/06/07 (FAS populacije s potvrđenom tuberkulozom)

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

Kratice: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = interval pouzdanosti; FAS = skupina za punu analizu; HIV = virus humane imunodeficijencije; n = broj ispitanika u populaciji s rezultatom testa; PPD = pročišćeni proteinski derivat tuberkulina RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube test. Analiza osjetljivosti provedena je *post hoc*. Postotci su izračunati koristeći n kao nazivnik. Dijagnostički ishod testa SIILTIBCY koristio je prag od ≥ 5 mm. Dijagnostički ishod PPD testa koristio je prag testa od ≥ 15 mm za HIV negativne ispitanike i cijepljene BCG-om, a 5 mm u suprotnom. Dijagnostički ishod QFT testa temeljen je na algoritmu proizvođača. QFT neodređeni rezultati uključeni su u analizu kao „ne pozitivni“ ili „ne negativni“, ovisno o tome je li se izračunavala osjetljivost ili specifičnost QFT-a. Ispitanici sa sumnjom na tuberkulozu nisu uzeti u obzir u izračunima osjetljivosti.

Tablica 3: Analiza specifičnosti – pojedinačna klinička ispitivanja TESEC-05/-06 (FAS populacije bez tuberkuloze)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Razlika u specifičnosti, % (95% CI)	
Kliničko ispitivanje	n	Specifičnost, % (95% CI)	n	Specifičnost, % (95% CI)	n	Specifičnost, % (95% CI)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	100	83,0 (75,6; 90,4)	98	71,4 (62,5; 80,4)	100	85,0 (78,0; 92,0)	11,6 (-1,0; 24,2)	-2,0 (-13,2; 9,2)
TESEC-06	263	96,6 (94,4; 98,8)	263	96,2 (93,9; 98,5)	213	93,4 (90,1; 96,8)	0,4 (-3,2; 3,9)	3,2 (-1,3; 7,6)

Kratice: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; CI = interval pouzdanosti; FAS = skupina za punu analizu; HIV = virus humane imunodeficijencije; n = broj ispitanika u populaciji s rezultatom testa; PPD = pročišćeni proteinski derivat tuberkulina RT 23 SSI; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube test. Analiza specifičnosti provedena je *post hoc*. Postotci su izračunati koristeći n kao nazivnik. Dijagnostički ishod testa SIILTIBCY koristio je prag od ≥ 5 mm. Dijagnostički ishod PPD testa koristio je prag testa od ≥ 15 mm za HIV negativne ispitanike i cijepljene BCG-om, a 5 mm u suprotnom. Dijagnostički ishod QFT testa temeljen je na algoritmu proizvođača. QFT neodređeni rezultati uključeni su u analizu kao „ne pozitivni“ ili „ne negativni“, ovisno o tome je li se izračunavala osjetljivost ili specifičnost QFT-a. Ispitanici sa sumnjom na tuberkulozu nisu uzeti u obzir u izračunima specifičnosti. Specifičnost nije procijenjena u kliničkom ispitivanju TESEC-07, budući da je ispitivanje provedeno na bolesnicima kojima je nedavno dijagnosticirana aktivna tuberkuloza.

Potporna analiza

Provedena je *post hoc* analiza podataka prikupljenih iz 3 ključna klinička ispitivanja (TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07) kako bi se ocijenila dijagnostička učinkovitost lijeka SIILTIBCY. QFT neodređeni rezultati uključeni su u analizu kao „ne pozitivni“ ili „ne negativni“, ovisno o tome je li se izračunavala osjetljivost ili specifičnost QFT-a. Osobe sa sumnjom na tuberkulozu nisu uzete u obzir u izračunu osjetljivosti ili specifičnosti.

Osjetljivost

Osjetljivost je procijenjena kod ispitanika s aktivnom tuberkulozom potvrđenom u kulturi iz ispitivanja TESEC-05 i TESEC-07. Osjetljivost lijeka SIILTIBCY (n = 380) bila je 76,8% (95% CI: 72,6; 81,1) u usporedbi sa 68,0% (95% CI: 64,0; 72,0) za QFT (n = 516) i 85,2% (95% CI: 81,6; 88,8) za PPD (n = 378). Postotna razlika u osjetljivosti iznosila je 8,8% (95% CI: 2,7; 14,9) u usporedbi s QFT-om i -8,3% (95% CI: -14,2; -2,5) u usporedbi s PPD-om.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ukupno 723 pedijatrijska ispitanika (od 32 dana do 2 godine: 115 ispitanika; od 2 do 4 godine: 156 ispitanika; od 5 do 11 godina: 312 ispitanika; od 12 do 17 godina: 140 ispitanika) uključeno je u 2 ispitivanja faze 3, TESEC-05 i TESEC-06, s ciljem procjene dijagnostičke učinkovitosti i sigurnosti lijeka SIILTIBCY u pedijatrijskoj populaciji. Pedijatrijska skupina primila je istu dozu lijeka SIILTIBCY kao i odrasla skupina. Induracija je mjerena 2 do 3 dana nakon primjene lijeka SIILTIBCY, a granica za pozitivan test bila je ≥ 5 mm.

Osjetljivost i specifičnost lijeka SIILTIBCY u različitim dobnim skupinama procijenjene su u *post hoc* objedinjenoj analizi tri ključna klinička ispitivanja (TESEC-05, TESEC-06 i TESEC-07).

U djece u dobi od 0 do 10 godina, osjetljivost lijeka SIILTIBCY (n = 5) bila je 80,0% (95% CI: 44,9; 100,0), u usporedbi sa 66,7% (95% CI: 13,3; 100,0) for QFT (n = 3) i 60,0% (95% CI: 17,1; 100,0) za PPD (n = 5). U osoba u dobi od 11 do 25 godina, osjetljivost lijeka SIILTIBCY (n = 108) bila je 81,5% (95% CI: 74,2; 88,8), u usporedbi sa 76,3% (95% CI: 69,1; 83,5) za QFT (n = 135) i 90% (95% CI: 84,1; 95,9) za PPD (n = 100).

U djece u dobi od 0 do 10 godina, specifičnost lijeka SIILTIBCY (n = 85) bila je 81,2% (95% CI: 72,9; 89,5), u usporedbi sa 72,3% (95% CI: 62,7; 81,9) za QFT (n = 83) i 84,7% (95% CI: 77,1; 92,4) za PPD (n = 85). U osoba u dobi od 11 do 25 godina, specifičnost lijeka SIILTIBCY (n = 241) bila je 98,3% (95% CI: 96,7; 100,0), u usporedbi s 95,9% (95% CI: 93,3; 98,4) za QFT (n = 241) i 97,4% (95% CI: 95,1; 99,6) za PPD (n = 191).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije provedeno farmakokinetičko ispitivanje. Budući da se SIILTIBCY primjenjuje intradermalno, izloženost je uglavnom lokalna i očekuje se vrlo mali sistemski učinak.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci o rdESAT-6 (koji se primjenjuje supkutano na štakoru i psu) i kombinaciji rdESAT-6 + rCFP-10 (koja se primjenjuje supkutano na štakoru) ne otkrivaju posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja akutne toksičnosti i toksičnosti ponovljenih doza. Ispitivanje embriofetalnog razvoja uz kombinaciju rdESAT-6 + rCFP-10 i vehikulum fenol 0,5% (uključeno u komercijalnu formulaciju), koja je primijenjena supkutano na štakoru, nije pokazalo toksičnost za majku niti embrionalne ili fetalne abnormalnosti. Procijenjena doza ekvivalentna ljudskoj pri kojoj nisu zabilježeni učinci na štakore bila je 4,64 $\mu\text{g/kg}$ rdESAT-6 + rCFP-10 (više od 2700 puta viša od doze za ljude) u ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, te 6,08 $\mu\text{g/kg}$ za rdESAT-6 + CFP-10 u ispitivanju embriofetalnog razvoja (više od 3500 puta viša od doze za ljude).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339)

Kalijev dihidrogenfosfat (E340)
Kalijev klorid (E508)
Natrijev klorid
Polisorbat 20 (E432)
Fenol
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Zatvorena bočica

3 godine.

Nakon prvog otvaranja

Kemijska i fizička stabilnost u uporabi dokazana je za 28 dana pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, nakon otvaranja, lijek se može čuvati najviše 28 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ostala vremena i uvjete čuvanja u uporabi odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1 mL otopine u prozirnoj višedoznoj staklenoj bočici s čepom (bromobutilna guma) i plastičnim flip-off poklopcem s aluminijskim prstenom. Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,1 mL.

Veličine pakiranja

- 1 višedozna bočica
- Višestruko pakiranje koje sadrži 10 (10 pakiranja po 1) višedoznih bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnicima treba savjetovati da mjesto injekcije drže čistim nakon otpuštanja iz ustanove. Treba izbjegavati češanje mjesta injekcije, ali u slučaju svrbeža može se primijeniti hladni oblog.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Otopinu treba baciti ako se uoče vidljive čestice.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13 siječnja 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/mL otopina za injekciju
Antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,1 mL) sadrži:

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

Jedna bočica (1 mL) sadrži 10 doza od 0,1 mL.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbit 20, fenol, voda za injekcije. Pogledajte uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 višedozna bočica (10 doza od 0,1 mL)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intradermalna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja čuvati u hladnjaku, potrošiti unutar 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1882/001 1 višedozna bočica (10 doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

SIILTIBCY (0,5 µg + 0,5 µg)/mL injekcija
rdESAT-6 / rCFP-10
Intradermalna primjena.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 mL višedozna bočica (10 doza od 0,1 mL)

6. DRUGO

Nakon prvog otvaranja čuvati u hladnjaku, potrošiti unutar 28 dana.
Datum bacanja:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (VIŠESTRUKO PAKIRANJE - S PLAVIM OKVIROM)****1. NAZIV LIJEKA**

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/mL otopina za injekciju
Antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,1 mL) sadrži:

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

Jedna bočica (1 mL) sadrži 10 doza od 0,1 mL.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbit 20, fenol, voda za injekcije. Pogledajte uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 10 (10 pakiranja po 1) višedoznih bočica.
Jedna bočica sadrži 10 doza od 0,1 mL.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intradermalna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja čuvati u hladnjaku, potrošiti unutar 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) višedoznih bočica (višestruko pakiranje) (100 doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA ZA BOČICU (VIŠESTRUKO PAKIRANJE - BEZ PLAVOG OKVIRA)****1. NAZIV LIJEKA**

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/mL otopina za injekciju
Antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,1 mL) sadrži:

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

Jedna bočica (1 mL) sadrži 10 doza od 0,1 mL.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, kalijev dihidrogenfosfat, kalijev klorid, natrijev klorid, polisorbit 20, fenol, voda za injekcije. Pogledajte uputu za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 višedozna bočica (10 doza od 0,1 mL).

Dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intradermalna primjena.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja čuvati u hladnjaku, potrošiti unutar 28 dana.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) višedoznih bočica (višestruko pakiranje) (100 doza)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

SIILTIBCY (0,5 mikrograma + 0,5 mikrograma)/mL otopina za injekciju

Antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 i rCFP-10)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj kožni test jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je SIILTIBCY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite SIILTIBCY
3. Kako se SIILTIBCY primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati SIILTIBCY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je SIILTIBCY i za što se koristi

SIILTIBCY se koristi u dijagnostici i kao djelatne tvari sadrži dva specifična proteina (antigena) tuberkuloze, nazvane rdESAT-6 i rCFP-10.

SIILTIBCY se injicira u kožu (intradermalno) kako bi se otkrila infekcija (uključujući bolest) uzrokovana *Mycobacterium tuberculosis* kod odraslih i djece od 28 dana i starije.

Za tumačenje rezultata testa koristi se zajedno s drugim medicinskim postupcima.

Ako je osoba zaražena *Mycobacterium tuberculosis*, njezin imunosni sustav će reagirati stvaranjem citokina (upalnih proteina) koji uzrokuju otvrdnuće na mjestu gdje je SIILTIBCY ubrizgan, obično od 48 do 72 sata nakon injekcije.

2. Što morate znati prije nego primite SIILTIBCY

Nemojte primiti SIILTIBCY

- ako ste alergični na djelatne tvari u lijeku SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10 ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste alergični na *Lactococcus lactis*, bakteriju koja se koristi za proizvodnju lijeka SIILTIBCY.
- ako ste imali tešku lokalnu (kožnu) ili opću reakciju (bilo gdje u tijelu) na druge kožne testove na tuberkulozu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što se testirate lijekom SIILTIBCY ako:

- ste imali testiranje lijekom SIILTIBCY u posljednjih 6 tjedana.

- ste cijepljeni živim cjepivima u posljednja 4 tjedna (kao što su cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole).
- uzimate lijekove (poput kortikosteroida) ili imate stanja koja mogu potisnuti imunosti sustav, poput virusa humane imunodeficijencije (HIV).

Iako se ne očekuje da se jave s lijekom SIILTIBCY, ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksija) kao što su oticanje usana, lica i grla, poteškoće s disanjem i osip javljaju se u vrlo rijetkim slučajevima kod drugih kožnih testova na tuberkulozu. Odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru koji su Vam dali ovaj kožni test ili kontaktirajte najbližeg liječnika ili hitnu službu ako doživite jedan ili više ovih simptoma nakon testiranja s lijekom SIILTIBCY.

Djeca i adolescenti

Nema dodatnih upozorenja ili mjera opreza za djecu ili adolescente.

Druge vrste mikobakterija (netuberkulozne mikobakterije) i SIILTIBCY

SIILTIBCY nije prikladan za identificiranje prethodnog kontakta s vrstama mikobakterija koje ne uzrokuju tuberkulozu ili prethodnog cijepljenja s Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što se testirate.

Ne očekuje se da provođenje SIILTIBCY testa tijekom trudnoće i dojenja ima štetne učinke.

Upravljanje vozilima i strojevima

SIILTIBCY ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

SIILTIBCY sadrži kalij, natrij i polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po dozi, tj. zanemarive količine kalija.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,011 mg polisorbata 20 u svakoj dozi, što odgovara 0,11 mg/mL. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se SIILTIBCY primjenjuje

Liječnik ili medicinska sestra će injicirati SIILTIBCY u gornji sloj kože na Vašoj podlaktici.

Preporučena doza je 0,1 mL. Doza je ista za sve dobne skupine.

Nakon injekcije, papula (uzdignuta izbočina na koži) promjera 8-10 milimetara će se pojaviti i ostati otprilike 10 minuta. Crvenilo i otvrdnuće kože mogu se pojaviti na mjestu injekcije. Nakon injekcije, Vaš liječnik ili medicinska sestra mogu Vas nadzirati najmanje 15 minuta kako bi pratili znakove alergijske reakcije.

Trebate održavati mjesto injekcije čistim; ne češite mjesto injekcije, a u slučaju svrbeža može se primijeniti hladni oblog.

Za očitavanje testa trebate se vratiti nakon 48 do 72 sata kod svog liječnika ili medicinske sestre kako bi provjerili rezultat. Ako se pojavilo crvenilo ili otvrdnuće, trebali bi se smanjiti nakon tog vremena.

Detaljne informacije o načinu primjene lijeka SIILTIBCY i procjeni rezultata uključene su u dio „Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima“.

Na testiranje lijekom SIILTIBCY ne utječe prethodno cijepljenje s Bacillus Calmette-Guérin (BCG) cjepivom.

Ako imate dodatnih pitanja o korištenju ovog lijeka, pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Iako se ne očekuje da se jave s lijekom SIILTIBCY, ozbiljne alergijske reakcije (anafilaksija) kao što su oticanje usana, lica i grla, poteškoće s disanjem i koprivnjača javljaju se u vrlo rijetkim slučajevima kod drugih kožnih testova na tuberkulozu. Ako doživite neku od ovih reakcija, odmah obavijestite liječnika ili medicinsku sestru koji su Vam dali ovaj kožni test ili kontaktirajte najbližeg liječnika ili hitnu službu.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu utjecati na više od 1 na 10 osoba)

- Svrbež na mjestu injekcije

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Hematom (modrica) na mjestu injekcije
- Mjehurići (točke) na mjestu injekcije
- Glavobolja
- Otvrduće kože na mjestu injekcije
- Oticanje na mjestu injekcije
- Bol na mjestu injekcije
- Osip na mjestu injekcije
- Crvenilo (eritem) na mjestu injekcije

Manje česte (mogu utjecati do 1 na 100 osoba)

- Limfadenopatija (otечeni limfni čvorovi)
- Vrućica
- Ranice na mjestu injekcije
- Krvarenje na mjestu injekcije
- Malaksalost (opći osjećaj nelagode, bolesti ili nedostatka dobrobiti)
- Omaglica
- Osip
- Svrbež
- Mialgija (bol u mišićima)
- Umor
- Promjena boje kože na mjestu injekcije
- Bol u ekstremitetima (šakama, rukama, stopalima ili nogama)
- Bol
- Gastroenteritis (upala želuca i crijeva)
- Proljev
- Bolest slična gripi
- Mučnina

Rijetke (mogu utjecati do 1 na 1000 osoba)

- Limfadenitis (infekcija limfnih čvorova)
- Hepatitis (upala jetre)
- Urtikarija (uzdignute crvene mrlje na koži koje svrbe) bilo gdje na tijelu
- Bol u pazuhu
- Nelagoda u glavi

- Zimica
- Hipoestezija (utrnulost na mjestu injekcije)
- Papule (uzdignute izbočine) na mjestu injekcije
- Urtikarija (uzdignute crvene mrlje na koži koje svrbe) na mjestu injekcije
- Čvor (otečena kvržica) na mjestu injekcije
- Upala na mjestu injekcije
- Eozinofilija (povećanje broja bijelih krvnih zrnaca)
- Noćno znojenje
- Artritis (bol i oticanje u zglobovima)
- Povraćanje
- Povišene transaminaze (povećane razine jetrenih enzima u krvi)
- Parestezija (utrnulost, trnci ili peckanje) bilo gdje na tijelu
- Ikterus (žuta boja kože i očiju)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati SIILTIBCY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon otvaranja, bočica se može koristiti do 28 dana, pod uvjetom da se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što SIILTIBCY sadrži

- Djelatne tvari su antigeni izvedeni iz *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 i rCFP-10. Jedna doza (0,1 mL) lijeka SIILTIBCY sadrži 0,05 mikrograma rdESAT-6 i 0,05 mikrograma rCFP-10.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat dihidrat (E339), kalijev dihidrogenfosfat (E340), kalijev klorid (E508), natrijev klorid, polisorbit 20 (E432), fenol i voda za injekcije (pogledajte dio 2 „SIILTIBCY sadrži kalij, natrij i polisorbit 20“).

Kako SIILTIBCY izgleda i sadržaj pakiranja

SIILTIBCY otopina za injekciju (injekcija) je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina. Ovaj lijek ne smije se koristiti ako su vidljive čestice.

SIILTIBCY je dostupan u pakiranju od 1 višedozne staklene bočice ili u višestrukom pakiranju koje sadrži 10 (10 pakiranja od 1) višedoznih staklenih bočica, svaka od 1 mL.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Njemačka

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima

SIILTIBCY treba pripremiti i primijeniti intradermalnom injekcijom zdravstveni radnik osposobljen za Mantoux tehniku. Lijek treba primijeniti uz adekvatnu higijenu ruku i koristeći aseptičku tehniku, na sljedeći način:

- Izvucite 0,1 mL lijeka SIILTIBCY pomoću šprice od 1 mL s iglom s kratkim otvorom na vrhu. Prije vađenja lijeka SIILTIBCY iz višedozne bočice, istisnite zrak iz šprice. Ako je bočica već otvorena, obrišite je alkoholnim tupferom i pustite da se osuši prije upotrebe.
- Intradermalno primijenite 0,1 mL lijeka SIILTIBCY u srednjem dijelu podlaktice koristeći Mantoux tehniku. Stoga, malo istegnite kožu i držite iglu gotovo paralelno s površinom kože s otvorom igle prema gore. Umetnite vrh igle u površinski sloj dermisa. Pobrinite se da je igla vidljiva kroz epidermis tijekom injekcije. Ne primjenjujte test u područjima ožiljaka, osipa, opekline ili tetovaža.
- Polako ubrizgajte izvučenu otopinu od 0,1 mL. Pojavit će se mala blijeda papula promjera 8-10 milimetara, koja bi trebala nestati nakon otprilike 10 minuta. Ako se papula ne pojavi, ponovite novu injekciju od 0,1 mL lijeka SIILTIBCY na drugoj ruci ili na istoj ruci najmanje 4 cm daleko od prvog mjesta injekcije.

Preporučuje se pažljivo praćenje ispitanika tijekom najmanje 15 minuta nakon testa.

Procjena reakcije

Intradermalna injekcija lijeka SIILTIBCY može izazvati induraciju na mjestu injekcije. Induracija se može vidjeti kao uzvišeno područje s jasno definiranim rubom na i oko mjesta injekcije. Iako eritem može pratiti induraciju, mjeri se samo induracija.

Induraciju treba izmjeriti 48 do 72 sata nakon injekcije. Promjer induracije mjeri se poprečno na dugu os podlaktice pomoću ravnala. Za olakšanje mjerenja preporučuje se fleksibilno (ili lako savitljivo) ravnalo.

Normalno, induracija i eritem će se smanjiti nakon 4 dana i nestati unutar 28 dana nakon injekcije.

Tumačenje

Induracija od ≥ 5 mm smatra se pozitivnim rezultatom testa, što ukazuje na infekciju *Mycobacterium tuberculosis*.