

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SIILTIBCY (0,5 microgram + 0,5 microgram)/ml oplossing voor injectie
Mycobacterium tuberculosis afgeleide antigenen (rdESAT-6 en rCFP-10)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,1 ml) bevat 0,05 microgram rdESAT-6* en 0,05 microgram rCFP-10**.

*Recombinant dimeer van *Mycobacterium tuberculosis* vroeg secretorisch antigeen target¹

**Recombinant cultuurfiltraateiwit van *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Geproduceerd in *Lactococcus lactis*-cellen

Multidosisinjectieflacon.

Eén injectieflacon (1 ml) bevat 10 doses van 0,1 ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke dosis (0,1 ml) bevat 0,011 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 7,2 – 7,6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SIILTIBCY is geïndiceerd als een diagnostisch hulpmiddel voor de detectie van *Mycobacterium tuberculosis*-infectie, inclusief ziekte, bij volwassenen en kinderen van 28 dagen of ouder.

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis is 0,1 ml SIILTIBCY.

Speciale populaties

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van SIILTIBCY bij personen van 65 jaar en ouder. Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze populatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van SIILTIBCY bij pasgeborenen jonger dan 28 dagen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

SIILTIBCY dient te worden bereid en toegediend via intradermale injectie door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die getraind zijn in de Mantoux-techniek. Het geneesmiddel moet worden toegediend met de juiste handhygiëne en gebruikmakend van aseptische technieken, als volgt:

- Trek 0,1 ml SIILTIBCY op met een spuit van 1 ml met een naald met korte punt. Verwijder lucht uit de spuit voordat SIILTIBCY uit de multidosisinjectieflacon wordt opgetrokken. Indien de injectieflacon reeds geopend is, veegt u deze af met een alcoholdoekje en laat u het drogen voor gebruik.
- Dien de 0,1 ml SIILTIBCY intradermaal toe in het middelste derde deel van de onderarm met behulp van de Mantoux-techniek. Rek de huid lichtjes en houd de naald bijna parallel aan het huidoppervlak met de schuine kant naar boven. Breng de punt van de naald in de oppervlakkige laag van de dermis. Zorg ervoor dat de naald zichtbaar blijft door de epidermis tijdens de injectie. Voer de test niet uit op gebieden met littekens, huiduitslag, brandwonden of tatoeages.
- Injecteer de opgetrokken 0,1 ml oplossing langzaam. Er verschijnt een kleine witte papel van 8-10 millimeter (mm) in diameter, die na ongeveer 10 minuten zou moeten verdwijnen. Als de papel niet verschijnt, herhaal dan een nieuwe injectie van 0,1 ml SIILTIBCY op de andere arm of op dezelfde arm, op minstens 4 cm afstand van de eerste injectieplaats.

Evaluatie van de reactie

Intradermale injectie van SIILTIBCY kan een induratie (verharding) veroorzaken op de injectieplaats. De induratie is zichtbaar als een verheven gebied met een duidelijk gedefinieerde rand op en rond de injectieplaats. Hoewel erytheem (roodheid) kan optreden, dient alleen de induratie te worden gemeten.

De induratie wordt gemeten 48 tot 72 uur na de injectie door een getrainde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Meet de diameter van de induratie dwars op de lengterichting van de onderarm met een liniaal. Een flexibele (of gemakkelijk buigbare) liniaal wordt aanbevolen om het meten te vergemakkelijken.

Normaal gesproken nemen de induratie en het erytheem na 4 dagen af en verdwijnen ze binnen 28 dagen na de injectie.

Interpretatie

Een induratie van ≥ 5 mm wordt beschouwd als een positief testresultaat, wat op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* duidt.

De interpretatie van de huidtestresultaten moet rekening houden met de specifieke context en risico-inschatting, en kan worden aangevuld met radiografie en andere diagnostische evaluaties.

Het uitvoeren van een test vóór 6 tot 8 weken na blootstelling aan *Mycobacterium tuberculosis* kan een vals-negatief resultaat opleveren.

Het risico op vals-positieve testresultaten kan toenemen als SIILTIBCY binnen 6 weken wordt herhaald. Daarom moet een interval van minimaal 6 weken worden aangehouden tussen herhaalde tuberculinehuidtests. Dit is vooral relevant voor personen die deelnemen aan screeningprogramma's, zoals beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en contacten van actieve tuberculosegevallen (d.w.z. indexgeval).

Zoals bij elk diagnostisch hulpmiddel zijn vals-negatieve resultaten mogelijk (zie rubriek 5.1 voor details). Als een negatief testresultaat wordt gevonden, maar het klinische vermoeden groot is, moeten verdere onderzoeken worden uitgevoerd.

De testresultaten worden niet beïnvloed door eerdere vaccinatie met het Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor *Lactococcus lactis*.

Ernstige lokale of systemische reactie op andere producten afgeleid van *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Algemene aanbevelingen

Anafylaxie

Anafylactische of andere allergische reacties zijn mogelijk na toediening van SIILTIBCY. Geschikte apparatuur voor het beheersen van dergelijke reacties moet altijd beschikbaar zijn tijdens de test.

Nauwlettend toezicht gedurende ten minste 15 minuten na toediening wordt aanbevolen.

Toedieningsweg

Naleving van de Mantoux-techniek bij het toedienen van SIILTIBCY is essentieel voor het verkrijgen van betrouwbare resultaten; vermijd daarom subcutane of intramusculaire injectie.

Speciale populaties

De reactiviteit tot SIILTIBCY kan lager zijn of vals-negatieve resultaten opleveren bij immuungecompromitteerde personen, waaronder personen die immunosuppressieve therapie ondergaan en hiv-positieve personen, als de cluster van differentiatie 4 positieve (CD4+) T-celcount lager is dan 100 T-cellen/mm³. Een positieve test duidt op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* ongeacht de CD4+ T-celcount.

Bij de oudere populatie kan er door immunosenescentie met de leeftijd een verhoogd risico op vals-negatieve resultaten zijn.

Eerdere blootstelling aan niet-tuberculeuze mycobacteriën

SIILTIBCY identificeert geen personen met eerdere blootstelling aan niet-tuberculeuze mycobacteriën, noch personen die het Bacillus Calmette-Guérin-vaccin hebben ontvangen of een behandeling met Bacillus Calmette-Guérin-therapie hebben ondergaan; het gebruik voor dit doel is dan ook niet geschikt.

Diagnose van actieve tuberculose

SIILTIBCY kan niet als zelfstandig hulpmiddel worden gebruikt voor de diagnose van actieve tuberculose. Bovendien moeten risicobeoordeling, radiografie en andere diagnostische evaluaties in overweging worden genomen voor personen bij wie actieve tuberculose wordt vermoed.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, wat betekent dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, wat betekent dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,011 mg polysorbaat 20 in elke dosis. Dit komt overeen met 0,11 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Net als bij andere huidtesten voor *Mycobacterium tuberculosis* kan de reactiviteit tot SIILTIBCY verminderd zijn bij personen die corticosteroïden of immunosuppressiva gebruiken.

Verminderde reactiviteit kan optreden wanneer SIILTIBCY wordt gebruikt na vaccinatie met levende vaccins (bijv. vaccins tegen mazelen, bof en rubella). Deze verminderde reactiviteit kan resulteren in vals-negatieve reacties. Daarom moet SIILTIBCY worden toegediend vóór of gelijktijdig met de vaccinatie, of moet het worden uitgesteld tot 4 weken na de vaccinatie.

Ongeacht het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, wijst een positieve testuitslag op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens over het gebruik van SIILTIBCY bij zwangere vrouwen.

Dierstudies wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Er worden geen effecten tijdens de zwangerschap verwacht aangezien de systemische blootstelling aan SIILTIBCY verwaarloosbaar is. SIILTIBCY kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met borstvoeding gevoede pasgeborene/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan SIILTIBCY verwaarloosbaar is. De huidtest kan tijdens de borstvoeding worden uitgevoerd.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd naar de effecten van SIILTIBCY op de vruchtbaarheid. Gezien de verwaarloosbare systemische blootstelling aan SIILTIBCY bij mensen, worden geen effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke proefpersonen verwacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

SIILTIBCY heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het hieronder gepresenteerde veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens verkregen uit 7 klinische onderzoeken (TESEC-01 tot en met TESEC-07), waarbij SIILTIBCY werd toegediend aan 2960 proefpersonen (leeftijd 32 dagen tot 76 jaar) (Tabel 1).

De meest voorkomende bijwerkingen waren jeuk op de injectieplaats (20%), pijn op de injectieplaats (8%) en hematoom op de injectieplaats (6%).

Gerapporteerde bijwerkingen in tabelvorm

Gerapporteerde bijwerkingen worden gerangschikt volgens de volgende frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen (ADR's) zijn georganiseerd per MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in afnemende volgorde van ernst.

Tabel 1: Gerapporteerde bijwerkingen met SIILTIBCY (zuigelingen, kinderen, adolescenten en volwassenen gecombineerd)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Lymfadenopathie
	Zelden	Lymfadenitis
		Eosinofilie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid
	Zelden	Hoofdklachten
		Paresthesie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Diarree
		Nausea
	Zelden	Braken
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Hepatitis
		Geelzucht
		Transaminasen verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Huiduitslag
		Pruritus
	Zelden	Nachtzweet
		Urticaria

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Pijn in ledematen
	Zelden	Myalgie
		Artritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Injectieplaatspruritus
	Vaak	Injectieplaatshematoom
		Injectieplaatsvesikels
		Injectieplaatsverharding [#]
		Zwelling van injectieplaats
		Injectieplaatspijn
		Injectieplaatsuitslag
		Injectieplaatserytheem
	Soms	Injectieplaatsulcus
		Injectieplaatshemorragie
		Pyrexie
		Malaise
		Vermoeidheid
		Injectieplaatsverkleuring
		Pijn
		Griepachtige ziekte
	Zelden	Okselpijn
		Injectieplaatsontsteking
		Injectieplaatsurticaria
		Nodule op injectieplaats
		Papel op injectieplaats
		Koude rillingen
		Hypo-esthesie op injectieplaats

#: Zie “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” voor meer details.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Milde reacties op de injectieplaats kwamen vaak voor en omvatten pruritus, pijn, hematoom, huiduitslag, blaasjes, induratie, erytheem en zwelling. Induratie en erytheem worden verwacht bij personen die geïnfecteerd zijn met *Mycobacterium tuberculosis*. Gevallen met induratie van meer dan 50 mm en erytheem van meer dan 80 mm zijn zeldzaam. Injectieplaatsreacties waren over het algemeen van voorbijgaande aard en namen doorgaans af in ernst binnen 4 dagen en verdwenen binnen 28 dagen.

Speciale populatie

Patiënten met een hiv-positieve status ten tijde van het screeningbezoek werden opgenomen in de klinische onderzoeken met SIILTIBCY als zij antiretrovirale therapie ontvingen, maar werden uitgesloten als ze waren gediagnosticeerd met het verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS). Op basis van de beschikbare gegevens leek de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen in de hiv-positieve populatie over het algemeen vergelijkbaar met die in de algemene volwassen populatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsbeoordeling bij kinderen en adolescenten is gebaseerd op gegevens verkregen uit 2 fase 3-onderzoeken, TESEC-05 en TESEC-06, waarbij in totaal 723 pediatrische proefpersonen in de leeftijd van 32 dagen tot 17 jaar SIILTIBCY ontvingen (zie rubriek 5.1). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij zuigelingen, kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen geval van overdosering gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**.

Werkingsmechanisme

SIILTIBCY bevat twee recombinante *Mycobacterium tuberculosis*-specifieke antigenen, rdESAT-6 en rCFP-10. Bij infectie met *Mycobacterium tuberculosis* induceert SIILTIBCY een vertraagde overgevoeligheidsreactie, geleid door cytokinen, die worden vrijgegeven door thymus-helpercellen type 1 na stimulatie door de specifieke antigenen in SIILTIBCY.

Deze reactie wordt gezien als een induratie op de injectieplaats. De induratie bereikt zijn maximum 48 tot 72 uur na toediening.

Klinische werkzaamheid

De diagnostische prestaties van SIILTIBCY om personen te identificeren die geïnfecteerd zijn met *Mycobacterium tuberculosis* werden geëvalueerd in drie cruciale klinische onderzoeken TESEC-05, TESEC-06 en TESEC-07 (Tabel 2, Tabel 3) in vergelijking met andere goedgekeurde immunologische tuberculinetests, d.w.z. gezuiverd tuberculine (*purified protein derivative*) van het Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, hierna PPD genoemd) en QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

De gevoeligheids- en specificiteitsvergelijking van SIILTIBCY en andere diagnostische tests (QFT en PPD) werden geëvalueerd in respectievelijk een post-hoc-analyse van de volledige analyseset (FAS) van de populatie met bevestigde tuberculose en in de negatieve controlegroep (Tabel 2 en Tabel 3).

TESEC-05

Dit fase 3-onderzoek vergeleek de diagnostische prestaties van SIILTIBCY met QFT, in combinatie met een dubbelblinde, gerandomiseerde, split-body beoordeling van SIILTIBCY vs. PPD. De primaire doelen van het onderzoek waren het evalueren van de prestaties van SIILTIBCY in relatie tot leeftijd, hiv-status en CD4+-count, en het evalueren van de klinische veiligheid van SIILTIBCY, met de nadruk op kinderen en hiv-positieve personen. Het primaire eindpunt was het

testpositiviteitspercentage voor SIILTIBCY; secundaire eindpunten waren vergelijkingen van de testpositiviteit van SIILTIBCY, PPD en QFT evenals gevoeligheid en specificiteit.

Het onderzoek werd uitgevoerd in Zuid-Afrika, waar tuberculose endemisch is, de prevalentie van hiv-infecties hoog is en BCG-vaccinatie bij de geboorte routine is.

In totaal werden 1190 proefpersonen ingeschreven, onder wie 1090 proefpersonen bij wie tuberculose werd vermoed (0 tot 65 jaar). Tweehonderdnegenennegentig proefpersonen (25,1%) waren hiv-positief en 882 (74,1%) waren BCG-gevaccineerd. De gemiddelde (standaarddeviatie [SD]) leeftijd van alle proefpersonen was 22,5 (18,3) jaar met een bereik van 1 maand tot 65 jaar. De geslachtsverdeling was nagenoeg 50% (vrouwen 49,5% vs. mannen 50,5%). De negatieve controlegroep (n = 100) bestond uit kinderen van 5 tot 11 jaar oud zonder bekende contacten met personen geïnfecteerd met *Mycobacterium tuberculosis* en zonder tekenen of symptomen van tuberculose.

De proefpersonen werden gerandomiseerd om dubbele injecties van SIILTIBCY en PPD in elke onderarm te ontvangen (split-body); bloedmonsters voor QFT-analyse werden verzameld vóór de toediening van de huidtesten, en testpositiviteitspercentages werden vergeleken.

TESEC-06

Dit dubbelblinde, gerandomiseerde, split-body fase 3-onderzoek, uitgevoerd in 13 centra in Spanje, vergeleek de diagnostische prestaties van SIILTIBCY met die van QFT in vier risicogroepen (negatieve controle, incidentele contacten, nauwe contacten en positieve controle). Het primaire doel was te beoordelen of er een trend in SIILTIBCY-testpositiviteit te zien was met een toenemend risico op infectie met *Mycobacterium tuberculosis* (d.w.z. van negatieve controles naar incidentele contacten tot nauwe contacten). Secundaire uitkomsten waren vergelijkingen van SIILTIBCY, QFT en PPD-testpositiviteit, gevoeligheid en specificiteit.

Negenhonderdnegenenzeventig geschikte proefpersonen (leeftijd van 0 tot 76 jaar) werden ingeschreven, bestaande uit 263 negatieve controles, 299 incidentele contacten, 316 nauwe contacten en 101 tuberculosepatiënten. De gemiddelde (SD) leeftijd van alle ingeschreven proefpersonen was 30,6 (14,5) jaar. In totaal was 53,5% van de proefpersonen vrouw, en 46,5% man. Van alle ingeschreven proefpersonen waren 366 (37,4%) BCG-gevaccineerd. Alle proefpersonen in de groepen incidentele en nauwe contacten en positieve controles ontvingen dubbele injecties van SIILTIBCY en PPD. In de negatieve controlegroep ontvingen 213 proefpersonen dubbele injecties van SIILTIBCY en PPD in verschillende armen en een subgroep van 50 proefpersonen ontving alleen SIILTIBCY om te onderzoeken of de SIILTIBCY-reacties werden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van PPD. QFT-testen waren gepland voor alle proefpersonen van 5 jaar en ouder, vóór de toediening van de huidtesten om mogelijke boosterreacties te voorkomen.

TESEC-07

Dit was een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch fase 2/3-onderzoek bij volwassenen met nieuw gediagnosticeerde, actieve longtuberculose (PTB) en in behandeling gedurende < 2 weken, uitgevoerd in 7 centra in Zuid-Afrika. De primaire doelen van het onderzoek waren het onderzoeken en vergelijken van de induratediameters van SIILTIBCY en PPD wanneer ze alleen of gelijktijdig in verschillende armen werden geïnjecteerd, en om te beoordelen of gelijktijdige injecties van SIILTIBCY en PPD de gevoeligheid van de testen beïnvloedten. Het secundaire doel van het onderzoek was het vergelijken van de testpositiviteitspercentages (gevoeligheid) van SIILTIBCY met die van PPD en QFT.

Vierhonderdzesenvijftig geschikte volwassenen (leeftijd 18 tot 67 jaar) werden ingeschreven en gerandomiseerd naar 1 van 3 behandelingsgroepen om SIILTIBCY (n = 1534), PPD (n = 149) of SIILTIBCY en PPD (n = 153) te ontvangen in een van beide onderarmen. Monsters voor QFT-testen werden verzameld vóór de toediening van de huidtesten.

In de FAS-populatie was de gemiddelde leeftijd (SD) 37,2 (12,7) jaar in de SIILTIBCY-groep, 36,3 (11,8) jaar voor PPD en 35,3 (11,5) jaar voor de SIILTIBCY- en PPD-groep. In totaal was 64,3% van de proefpersonen man en 35,7% vrouw.

Tabel 2: Gevoeligheidsanalyse – individuele klinische onderzoeken TESEC-05/-06/-07 (FAS-populaties met bevestigde tuberculose)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Verskil in gevoeligheid, % (95%-BI)	
Klinisch onderzoek	n	Gevoeligheid, % (95%-BI)	n	Gevoeligheid, % (95%-BI)	n	Gevoeligheid, % (95%-BI)	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)

Afkortingen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; BI = betrouwbaarheidsinterval; FAS = volledige analyseset; hiv = humaan immunodeficiëntievirus; mm = millimeter; n = aantal proefpersonen in de populatie met een testresultaat; PPD = tuberculine-gezuiverd eiwitderivaat RT 23 SSI; QFT = QuantiFERON®-TB Gold in-Tube test. De gevoeligheidsanalyse werd post-hoc uitgevoerd. Percentages werden berekend met n als noemer. De diagnostische uitkomst van de SIILTIBCY-test gebruikte een afkappunt van ≥ 5 mm. De diagnostische uitkomst van de PPD-test gebruikte een afkappunt van ≥ 15 mm voor hiv-negatieve en BCG-gevaccineerde proefpersonen en 5 mm voor andere proefpersonen. De diagnostische uitkomst van de QFT-test was gebaseerd op het algoritme van de fabrikant. De QFT-indeterminanten werden in de analyse opgenomen als "niet positief" of "niet negatief", afhankelijk van of de gevoeligheid of specificiteit van QFT werd berekend. Proefpersonen met vermoedelijke tuberculose werden niet meegenomen in de berekeningen van gevoeligheid.

Tabel 3: Specificiteitsanalyse – individuele klinische onderzoeken TESEC-05/-06 (FAS-populaties zonder tuberculose)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Verskil in specificiteit, % (95%-BI)	
Klinisch onderzoek	n	Specificiteit, % (95%-BI)	n	Specificiteit, % (95%-BI)	n	Specificiteit, % (95%-BI)	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)

Afkortingen: BCG = Bacillus Calmette-Guérin; BI = betrouwbaarheidsinterval; FAS = volledige analyseset; hiv = humaan immunodeficiëntievirus; mm = millimeter; n = aantal proefpersonen in de populatie met een testresultaat; PPD = tuberculine-gezuiverd eiwitderivaat RT 23 SSI; QFT = QuantiFERON®-TB Gold in-Tube Test. De specificiteitsanalyse werd post-hoc uitgevoerd. Percentages werden berekend met n als noemer. De diagnostische uitkomst van de SIILTIBCY-test gebruikte een afkappunt van ≥ 5 mm. De diagnostische uitkomst van de PPD-test gebruikte een afkappunt van ≥ 15 mm voor hiv-negatieve en BCG-gevaccineerde proefpersonen en 5 mm voor andere proefpersonen. De diagnostische uitkomst van de QFT-test was gebaseerd op het algoritme van de fabrikant. De QFT-indeterminanten werden in de analyse opgenomen als "niet positief" of "niet negatief", afhankelijk van of de gevoeligheid of specificiteit van QFT werd berekend. Proefpersonen met vermoedelijke tuberculose werden niet meegenomen in de berekening van de specificiteit.

Specificiteit werd niet geëvalueerd in het TESEC-07 klinische onderzoek, aangezien het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten die recentelijk waren gediagnosticeerd met actieve tuberculose.

Ondersteunende analyse

Een post-hoc-analyse van de samengevoegde gegevens van de 3 cruciale klinische onderzoeken (TESEC-05, TESEC-06 en TESEC-07) werd uitgevoerd om de diagnostische prestaties van SIILTIBCY te beoordelen. De QFT-indeterminanten werden in de analyse opgenomen als "niet positief" of "niet negatief", afhankelijk van of de gevoeligheid of specificiteit van QFT werd berekend. Proefpersonen met vermoedelijke tuberculose werden niet meegenomen in de berekeningen van gevoeligheid of specificiteit.

Gevoeligheid

De gevoeligheid werd geëvalueerd bij proefpersonen met door kweek bevestigde actieve tuberculose in de onderzoeken TESEC-05 en TESEC-07. De gevoeligheid van SIILTIBCY (n = 380) was 76,8% (95%-BI: 72,6; 81,1) vergeleken met 68,0% (95%-BI: 64,0; 72,0) voor QFT (n = 516) en 85,2% (95%-BI: 81,6; 88,8) voor PPD (n = 378). Het percentageverschil in gevoeligheid was 8,8% (95%-BI: 2,7; 14,9) in vergelijking met QFT en 8,3% (95%-BI: 14,2; 2,5) vergeleken met PPD.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

In totaal werden 723 pediatrische proefpersonen (32 dagen tot 2 jaar: 115 proefpersonen; 2 tot 4 jaar: 156 proefpersonen; 5 tot 11 jaar: 312 proefpersonen; 12 tot 17 jaar: 140 proefpersonen) opgenomen in 2 fase 3-onderzoeken, TESEC-05 en TESEC-06, met als doel de diagnostische prestaties en de veiligheid van SIILTIBCY bij de pediatrische populatie te evalueren. De pediatrische groep ontving dezelfde dosis SIILTIBCY als de volwassen groep. De induratie werd 2 tot 3 dagen na toediening van SIILTIBCY gemeten en de drempel voor een positieve test was ≥ 5 mm.

De gevoeligheid en specificiteit van SIILTIBCY in verschillende leeftijdsgroepen werden geëvalueerd in een post-hoc samengevoegde analyse van de 3 cruciale klinische onderzoeken (TESEC-05, TESEC-06 en TESEC-07).

Bij kinderen van 0 tot 10 jaar was de gevoeligheid van SIILTIBCY (n = 5) 80,0% (95%-BI: 44,9; 100,0) vergeleken met 66,7% (95%-BI: 13,3; 100,0) voor QFT (n = 3) en 60,0% (95%-BI: 17,1; 100,0) voor PPD (n = 5). Bij personen van 11 tot 25 jaar was de gevoeligheid van SIILTIBCY (n = 108) 81,5% (95%-BI: 74,2; 88,8) vergeleken met 76,3% (95%-BI: 69,1; 83,5) voor QFT (n = 135) en 90% (95%-BI: 84,1; 95,9) voor PPD (n = 100).

Bij kinderen van 0 tot 10 jaar was de specificiteit van SIILTIBCY (n = 85) 81,2% (95%-BI: 72,9; 89,5) vergeleken met 72,3% (95%-BI: 62,7; 81,9) voor QFT (n = 83) en 84,7% (95%-BI: 77,1; 92,4) voor PPD (n = 85). Bij personen van 11 tot 25 jaar was de specificiteit van SIILTIBCY (n = 241) 98,3% (95%-BI: 96,7; 100,0) vergeleken met 95,9% (95%-BI: 93,3; 98,4) voor QFT (n = 241) en 97,4% (95%-BI: 95,1; 99,6) voor PPD (n = 191).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd. Aangezien SIILTIBCY intradermaal wordt toegediend, is de blootstelling voornamelijk lokaal en worden zeer weinig systemische effecten verwacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over rdESAT-6 (subcutaan toegediend aan rat en hond) en de combinatie rdESAT-6 + rCFP-10 (subcutaan toegediend aan rat) duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van acute toxiciteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

Een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling met de combinatie rdESAT-6 + rCFP-10 en het oplosmiddel fenol 0,5% (opgenomen in de commerciële formulering) subcutaan toegediend aan ratten, onthult geen maternale toxiciteit of embryo-foetale afwijkingen. De geschatte humane equivalente dosis waarbij geen effecten werden waargenomen bij ratten was 4,64 mcg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (meer dan 2700 keer hoger dan de menselijke dosis) in de onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering, en 6,08 mcg/kg voor rdESAT-6 + CFP-10 in het embryo-foetale ontwikkelingsonderzoek (meer dan 3500 keer hoger dan de menselijke dosis).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E339)

Kaliumdiwaterstoforthofosfaat (E340)

Kaliumchloride (E508)

Natriumchloride

Polysorbaat 20 (E432)

Fenol

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na eerste opening

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 28 dagen bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt kan het product, eenmaal geopend, maximaal 28 dagen worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C. Andere bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1 ml oplossing in een heldere multidosisinjectieflacon van glas met een stop (bromobutylrubber) en een plastic flip-off dop met aluminium overzegel. Elke injectieflacon bevat 10 doses van 0,1 ml.

Verpakkingsgrootten

- 1 multidosisinjectieflacon

- Multipack met 10 (10 verpakkingen van 1) multidosisinjectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Na de injectie moeten patiënten worden geïnstrueerd om de injectieplaats schoon te houden. Het krabben aan de injectieplaats moet worden vermeden, maar bij jeuk kan een koud kompres worden aangebracht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De oplossing moet worden weggegooid als zichtbare deeltjes worden waargenomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME
STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

SIILTIBCY (0,5 microgram + 0,5 microgram)/ml oplossing voor injectie
Mycobacterium tuberculosis afgeleide antigenen (rdESAT-6 en rCFP-10)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,1 ml) bevat:

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

Elke injectieflacon (1 ml) bevat 10 doses van 0,1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoforthofosfaat, kaliumchloride, natriumchloride, polysorbaat 20, fenol, water voor injecties. **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 multidosisinjectieflacon (10 doses van 0,1 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intradermaal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening, bewaren in de koelkast, binnen 28 dagen gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1882/001 1 multidosisinjectieflacon (10 doses)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

SIILTIBCY (0,5 mcg + 0,5 mcg)/ml injectie
rdESAT-6 / rCFP-10
Voor intradermaal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Multidosisinjectieflacon van 1 ml (10 doses van 0,1 ml)

6. OVERIGE

Na opening bewaren in de koelkast, binnen 28 dagen gebruiken.
Niet meer gebruiken na:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENDOOS (MULTIPACK - MET BLAUW VAK)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

SIILTIBCY (0,5 microgram + 0,5 microgram)/ml oplossing voor injectie
Mycobacterium tuberculosis afgeleide antigenen (rdESAT-6 en rCFP-10)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,1 ml) bevat:

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

Elke injectieflacon (1 ml) bevat 10 doses van 0,1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoforthofosfaat, kaliumchloride, natriumchloride, polysorbaat 20, fenol, water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

Multipack: 10 (10 verpakkingen van 1) multidosisinjectieflacons.
Elke injectieflacon bevat 10 doses van 0,1 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intradermaal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening, bewaren in de koelkast, binnen 28 dagen gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) multidosisinjectieflacons (multipack) (100 doses)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**INJECTIEFLACONDOOS (MULTIPACK - ZONDER BLAUW VAK)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

SIILTIBCY (0,5 microgram + 0,5 microgram)/ml oplossing voor injectie
Mycobacterium tuberculosis afgeleide antigenen (rdESAT-6 en rCFP-10)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 dosis (0,1 ml) bevat:

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

Elke injectieflacon (1 ml) bevat 10 doses van 0,1 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat, kaliumdiwaterstoforthofosfaat, kaliumchloride, natriumchloride, polysorbaat 20, fenol, water voor injecties. [Zie bijsluiter voor meer informatie.](#)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[Oplossing voor injectie](#)

1 multidosisinjectieflacon (10 doses van 0,1 ml).

Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intradermaal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na eerste opening, bewaren in de koelkast, binnen 28 dagen gebruiken.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) multidosisinjectieflacons (multipack) (100 doses)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

SIILTIBCY (0,5 microgram + 0,5 microgram)/ml oplossing voor injectie *Mycobacterium tuberculosis* afgeleide antigenen (rdESAT-6 en rCFP-10)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is SIILTIBCY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is SIILTIBCY en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

SIILTIBCY wordt gebruikt om ziektes op te sporen (diagnostisch gebruik). Dit middel bevat als werkzame stoffen 2 eiwitten (antigenen). Deze antigenen zijn specifiek voor het opsporen van tuberculose. Deze antigenen heten rdESAT-6 en rCFP-10.

SIILTIBCY wordt in de huid toegediend (intradermale injectie). Het wordt gebruikt om een infectie (inclusief ziekte) door *Mycobacterium tuberculosis* op te sporen bij volwassenen en kinderen van 28 dagen en ouder.

Dit middel wordt samen gebruikt met andere medische methodes. Zo worden de testresultaten bekeken.

Is een persoon besmet met *Mycobacterium tuberculosis*? Dan maakt zijn/haar immuunsysteem ontstekings-eiwitten (cytokinen) aan. Deze ontstekings-eiwitten maken de plek waar dit middel is geïnjecteerd hard (induratie). Dit gebeurt meestal 48 tot 72 uur na injectie.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

U mag SIILTIBCY niet ontvangen:

- Als u allergisch bent voor de werkzame stoffen in SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10, of een van de andere ingrediënten van dit geneesmiddel (zie rubriek 6).
- Als u allergisch bent voor *Lactococcus lactis*. Dit is een bacterie die gebruikt wordt om SIILTIBCY te maken.
- Als u een erge lokale (huid-) of algemene (die het hele lichaam kan beïnvloeden) reactie heeft gehad op andere tuberculinetesten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u met SIILTIBCY wordt getest als:

- U in de afgelopen 6 weken een SIILTIBCY-test heeft gehad.
- U in de afgelopen 4 weken bent ingeënt (gevaccineerd) met levende vaccins. Zoals vaccins tegen mazelen, bof en rode hond.
- U medicijnen gebruikt (zoals corticosteroïden) of ziektes heeft die het immuunsysteem onderdrukken, zoals het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

In zeldzame gevallen zijn ernstige allergische reacties (anafylaxie) gemeld bij andere tuberculinetesten. Zoals zwelling van de lippen, het gezicht en de keel, problemen met ademen en netelroos. Maar het is niet bekend dat dit is gemeld bij SIILTIBCY. Krijgt u na het testen met SIILTIBCY een of meer van deze klachten? Vertel het meteen aan de arts of verpleegkundige die u deze test gaf of neem contact op met de dichtstbijzijnde arts of spoedeisendehulpafdeling.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen extra waarschuwingen of voorzorgsmaatregelen van toepassing op kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Andere soorten mycobacteriën (niet-tuberculose mycobacteriën) en SIILTIBCY

SIILTIBCY is niet geschikt voor het opsporen van eerder contact met soorten mycobacteriën die geen tuberculose veroorzaken of eerdere vaccinatie met Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u deze test krijgt.

De SIILTIBCY-test heeft waarschijnlijk geen schadelijke effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

SIILTIBCY heeft geen of bijna geen invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt bedienen.

SIILTIBCY bevat kalium, natrium en polysorbaat 20

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per dosis, dit wil zeggen dat het in wezen 'kaliumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dit wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel bevat 0,011 mg polysorbaat 20 in elke dosis. Dit is gelijk aan 0,11 mg/ml.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Laat het uw arts weten als u allergieën heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De arts of verpleegkundige zal SIILTIBCY injecteren in de bovenste laag van de huid van uw onderarm.

De aanbevolen dosis is 0,1 ml. De dosis is voor alle leeftijdsgroepen hetzelfde.

Na injectie zal er een papul (verhoging van de huid) met een diameter van 8 tot 10 millimeter verschijnen. Deze blijft ongeveer 10 minuten. Roodheid en induratie (verharding van de huid) kunnen optreden op de injectieplaats. Na injectie kan uw arts of verpleegkundige u minimaal 15 minuten in de gaten houden om te controleren op tekenen van een allergische reactie.

U moet de injectieplaats schoonhouden. Krab niet aan de injectieplaats. Heeft u last van jeuk? Dan kan een koud drukverband worden aangebracht.

U moet na 48 tot 72 uur terugkomen bij uw arts of verpleegkundige om het resultaat van de test te laten controleren. Is er roodheid of verharding opgetreden? Dan zou dit na een tijdje minder moeten worden.

Informatie met meer details over de manier van toediening van SIILTIBCY en beoordelen van het resultaat staat onder het kopje "De volgende informatie is alleen bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg".

SIILTIBCY-testen worden niet beïnvloed door eerdere vaccinatie met het Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccin.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

In zeldzame gevallen zijn ernstige allergische reacties (anafylaxie) gemeld bij andere tuberculinetesten. Zoals zwelling van de lippen, het gezicht en de keel, problemen met ademen en netelroos. Maar het is niet bekend dat dit is gemeld bij SIILTIBCY. Krijgt u na het testen met SIILTIBCY een of meer van deze klachten? Vertel het meteen aan de arts of verpleegkundige die u deze test gaf of neem contact op met de dichtstbijzijnde arts of spoedeisendehulpafdeling.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Jeuk (pruritus) op de injectieplaats

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Blauwe plek (hematoom) op de injectieplaats
- Blaasjes (vesikels) op de injectieplaats
- Hoofdpijn
- Induratie (verharding van de huid) op de injectieplaats
- Zwelling op de injectieplaats
- Pijn op de injectieplaats
- Huiduitslag op de injectieplaats
- Roodheid (erytheem) op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Zwelling van de lymfeklieren (lymfadenopathie)
- Koorts
- Zweren op de injectieplaats
- Bloeding (hemorragie) op de injectieplaats
- Algemeen gevoel van ongemak, ziekte of zich niet goed voelen (malaise)
- Duizelig zijn
- Huiduitslag
- Jeuk (pruritus)
- Spierpijn (myalgie)
- Moe zijn
- Verkleuring (verkleuring van de huid) op de injectieplaats
- Pijn in de ledematen (handen, armen, voeten of benen)
- Pijn
- Ontsteking van maag en darmen (gastro-enteritis)
- Diarree
- Ziekte die lijkt op griep
- Misselijk zijn (nausea)

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Ontsteking van lymfeklieren (lymfadenitis)
- Ontsteking van de lever (hepatitis)
- Jeukende en verheven rode plekken op de huid (urticaria) in elk deel van het lichaam
- Pijn in de oksel
- Hoofdklachten
- Koude rillingen
- Gevoelloosheid op de injectieplaats (hypo-esthesie)
- Papel (verhoging van de huid) op de injectieplaats
- Jeukende en verheven rode plekken (urticaria) op de injectieplaats
- Nodule (gezwollen bult) op de injectieplaats
- Ontsteking op de injectieplaats
- Meer witte bloedcellen (eosinofilie)
- Nachtzweet
- Pijn en zwelling in de gewrichten (artritis)
- Overgeven
- Meer transaminasen (meer leverenzymen in het bloed)
- Gevoelloosheid, tintelingen of prikkelingen (paresthesie) in elk deel van het lichaam
- Gele verkleuring van huid en ogen (geelzucht)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het doosje en op het injectieflaconlabel na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na opening kan het injectieflacon tot 28 dagen worden gebruikt, mits het in de koelkast (2 °C tot 8 °C) wordt bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn rdESAT-6 en rCFP-10, *Mycobacterium tuberculosis* afgeleide antigenen.
1 dosis (0,1 ml) SIILTIBCY bevat 0,05 microgram rdESAT-6 en 0,05 microgram rCFP-10.
- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat (E339), kaliumdiwaterstoforthofosfaat (E340), kaliumchloride (E508), natriumchloride, polysorbaat 20 (E432), fenol en water voor injecties. Zie rubriek 2 "SIILTIBCY bevat kalium, natrium en polysorbaat 20".

Hoe ziet SIILTIBCY eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

SIILTIBCY oplossing voor injectie (injectie) is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing. Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt als u deeltjes in de oplossing kunt zien.

SIILTIBCY is verkrijgbaar in een verpakking met 1 glazen multidosisinjectieflacon, of in multipacks met 10 (10 verpakkingen van 1) glazen multidosisinjectieflacons, elk van 1 ml.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Duitsland

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

SIILTIBCY dient te worden bereid en toegediend via intradermale injectie door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die getraind zijn in de Mantoux-techniek. Het geneesmiddel moet worden toegediend met de juiste handhygiëne en gebruikmakend van aseptische technieken, als volgt:

- Trek 0,1 ml SIILTIBCY op met een spuit van 1 ml en een naald met korte punt. Verwijder lucht uit de spuit voordat SIILTIBCY uit de multidosisinjectieflacon wordt opgetrokken. Indien de injectieflacon reeds geopend is, veegt u deze af met een alcoholdoekje en laat u het drogen voor gebruik.
- Dien de 0,1 ml SIILTIBCY intradermaal toe in het middelste derde deel van de onderarm met behulp van de Mantoux-techniek. Rek de huid lichtjes en houd de naald bijna parallel aan het huidoppervlak met de schuine kant naar boven. Breng de punt van de naald in de oppervlakkige laag van de dermis. Zorg ervoor dat de naald zichtbaar blijft door de epidermis tijdens de injectie. Voer de test niet uit op gebieden met littekens, huiduitslag, brandwonden of tatoeages.
- Injecteer de opgetrokken 0,1 ml oplossing langzaam. Er verschijnt een kleine witte papel van 8-10 millimeter in diameter, die na ongeveer 10 minuten zou moeten verdwijnen. Als de papel niet verschijnt, herhaal dan een nieuwe injectie van 0,1 ml SIILTIBCY op de andere arm of op dezelfde arm, op minstens 4 cm afstand van de eerste injectieplaats.

Het wordt aanbevolen om de proefpersoon gedurende minimaal 15 minuten na de test nauwlettend te observeren.

Evaluatie van de reactie

Intradermale injectie van SIILTIBCY kan een induratie (verharding) veroorzaken op de injectieplaats. De induratie is zichtbaar als een verheven gebied met een duidelijk gedefinieerde rand op en rond de injectieplaats. Hoewel erytheem (roodheid) kan optreden, dient alleen de induratie te worden gemeten.

De induratie moet 48 tot 72 uur na de injectie worden gemeten. Meet de diameter van de induratie dwars op de lengterichting van de onderarm met een liniaal. Een flexibele (of gemakkelijk buigbare) liniaal wordt aanbevolen om het meten te vergemakkelijken.

Normaal gesproken nemen de induratie en het erytheem na 4 dagen af en verdwijnen ze binnen 28 dagen na de injectie.

Interpretatie

Een induratie van ≥ 5 mm wordt beschouwd als een positief testresultaat, wat op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* duidt.