

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de notification des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIILTIBCY (0,5 microgramme + 0,5 microgramme)/mL solution injectable
Antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 et rCFP-10)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une dose (0,1 mL) contient 0,05 microgramme de rdESAT-6* et 0,05 microgramme de rCFP-10**.

*Dimère recombinant de la cible antigénique sécrétoire précoce de *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Protéine recombinante du filtrat de culture de *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Produit dans des cellules de *Lactococcus lactis*

Flacon multidose.

Un flacon (1 mL) contient 10 doses de 0,1 mL.

Excipient à effet notoire :

Chaque dose (0,1 mL) contient 0,011 mg de polysorbate 20.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution limpide, incolore à jaune pâle, avec un pH de 7,2 – 7,6.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SIILTIBCY est indiqué comme aide au diagnostic pour la détection de l'infection par *Mycobacterium tuberculosis*, y compris la maladie, chez les adultes et les enfants âgés de 28 jours ou plus.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose est de 0,1 mL de SIILTIBCY.

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'existe que des données limitées sur la sécurité et l'efficacité de SIILTIBCY chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire pour cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SIILTIBCY chez les nouveau-nés âgés de moins de 28 jours n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

SIILTIBCY doit être préparé et administré par injection intradermique par des professionnels de santé formés à la technique de Mantoux. Le médicament doit être administré comme suit, en veillant à une hygiène adéquate des mains et en utilisant une technique aseptique :

- Prélevez 0,1 mL de SIILTIBCY à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille à biseau court. Avant de prélever SIILTIBCY dans le flacon multidose, expulsez l'air de la seringue. Si le flacon a déjà été ouvert, tamponnez-le avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher avant le prélèvement.
- Administrez 0,1 mL de SIILTIBCY par voie intradermique dans le tiers moyen de l'avant-bras en utilisant la technique de Mantoux. Pour cela, étirez légèrement la peau et tenez l'aiguille en position presque parallèle à la surface de la peau, biseau vers le haut. Insérez la pointe de l'aiguille dans la couche superficielle du derme. Assurez-vous que l'aiguille est visible à travers l'épiderme pendant l'injection. Ne pratiquez pas le test sur des cicatrices, des éruptions cutanées, des brûlures ou des tatouages.
- Injectez lentement la solution de 0,1 mL prélevée. Une petite papule blanchâtre de 8 à 10 millimètres (mm) de diamètre apparaîtra. Celle-ci devrait disparaître après environ 10 minutes. Si la papule n'apparaît pas, procédez à une nouvelle injection de 0,1 mL de SIILTIBCY sur l'autre bras ou sur le même bras à une distance d'au moins 4 cm du premier site d'injection.

Évaluation de la réaction

SIILTIBCY injecté par voie intradermique peut induire une induration au site d'injection. L'induration peut être perçue comme une zone surélevée avec une marge clairement définie sur le site d'injection et autour. Bien qu'un érythème puisse accompagner l'induration, seule l'induration doit être mesurée.

L'induration est mesurée 48 à 72 heures après l'injection par un professionnel de santé qualifié. Mesurez le diamètre de l'induration transversalement au grand axe de l'avant-bras à l'aide d'une règle. Pour faciliter la mesure, il est conseillé d'utiliser une règle souple (ou facilement pliable).

Normalement, l'induration et l'érythème diminuent après 4 jours et disparaissent dans les 28 jours suivant l'injection.

Interprétation

Une induration de ≥ 5 mm est considérée comme un résultat positif, ce qui indique une infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

L'interprétation des résultats des tests cutanés doit tenir compte du contexte spécifique de l'utilisation et de l'évaluation des risques, et pourrait être complétée par une radiographie et d'autres évaluations diagnostiques.

La réalisation d'un test dans les 6 à 8 semaines précédant l'exposition à *Mycobacterium tuberculosis* peut donner lieu à un résultat faussement négatif.

Le risque de faux positifs peut augmenter si le test SIILTIBCY est répété dans les 6 semaines. Par conséquent, un intervalle d'au moins 6 semaines doit être respecté entre les tests cutanés répétés de dépistage de la tuberculose. Cela peut s'avérer utile pour les personnes participant à un programme de dépistage, telles que les professionnels de la santé et les personnes en contact avec des cas de tuberculose active (c.-à-d. les cas index).

Comme pour tout outil de diagnostic, des résultats faussement négatifs sont possibles (voir rubrique 5.1 pour plus de détails). Si le résultat du test est négatif, mais que la suspicion clinique est élevée, il convient de procéder à des examens complémentaires.

Les résultats du test ne sont pas influencés par une vaccination antérieure au Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à *Lactococcus lactis*.

Réaction locale ou systémique grave à d'autres produits dérivés de *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Recommandations générales

Anaphylaxie

Des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions de type allergique sont possibles après l'administration de SIILTIBCY. L'équipement approprié pour la prise en charge de ces réactions doit toujours être disponible pendant le déroulement du test. Il est recommandé de surveiller attentivement la personne pendant au moins 15 minutes après le test.

Voie d'administration

Le respect de la technique de Mantoux lors de l'administration de SIILTIBCY est essentiel pour l'obtention de résultats fiables, il faut donc éviter les injections sous-cutanées ou intramusculaires.

Populations particulières

La réactivité à SIILTIBCY peut être plus faible ou donner des résultats faussement négatifs chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur et les personnes séropositives pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) si le nombre de cellules thymiques (cellules T) du cluster de différenciation 4 positives (CD4+) est < 100 cellules T/mm³. Un résultat positif indique une infection par *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le nombre de cellules T CD4+.

Il peut y avoir un risque accru de résultats faussement négatifs chez les personnes âgées en raison de l'immunosénescence liée à l'âge.

Exposition antérieure à des mycobactéries non tuberculeuses

SIILTIBCY n'identifie pas les sujets ayant déjà été exposés à des mycobactéries non tuberculeuses, ni ceux qui ont reçu un vaccin ou une thérapie à base de Bacillus Calmette-Guérin. Son utilisation à cette fin n'est donc pas appropriée.

Diagnostic de la tuberculose active

SIILTIBCY ne peut pas être utilisé comme seul moyen de diagnostic de la tuberculose active. En outre, l'évaluation des risques, la radiographie et d'autres évaluations diagnostiques doivent être envisagées en cas de suspicion de tuberculose active.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,011 mg de polysorbate 20 par dose, soit 0,11 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Comme pour les autres tests cutanés de *Mycobacterium tuberculosis*, la réactivité à SIILTIBCY peut être diminuée chez les personnes recevant des corticostéroïdes ou des agents immunosuppresseurs.

Une réactivité réduite peut être observée lorsque SIILTIBCY est utilisé après une vaccination avec des vaccins vivants (par exemple les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole). Cette diminution de la réactivité peut entraîner des réactions faussement négatives. Par conséquent, SIILTIBCY doit être administré avant ou en même temps que la vaccination ou doit être reporté à 4 semaines après la vaccination.

Indépendamment de l'utilisation concomitante d'autres médicaments, un résultat positif indique une infection par *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de SIILTIBCY chez les femmes enceintes.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à SIILTIBCY est négligeable. SIILTIBCY peut être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à SIILTIBCY est négligeable. Le test cutané peut être effectué pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude animale n'a été menée sur les effets de SIILTIBCY sur la fertilité. Compte tenu de l'exposition systémique négligeable à SIILTIBCY chez l'Homme, aucun effet sur la fertilité des sujets masculins et féminins n'est attendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

SIILTIBCY n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur les données obtenues lors de 7 essais cliniques (TESEC-01 à TESEC-07), au cours desquels SIILTIBCY a été administré à 2 960 sujets (âgés de 32 jours à 76 ans) (tableau 1).

Les effets indésirables les plus fréquents étaient le prurit au site d'injection (20 %), la douleur au site d'injection (8 %) et l'hématome au site d'injection (6 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont classés selon la fréquence suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables (EI) des médicaments sont organisés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés avec SIILTIBCY (nourrissons, enfants, adolescents et adultes confondus)

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Gastro-entérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Lymphadénopathie
	Rare	Lymphadénite
		Eosinophilie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Sensations vertigineuses
	Rare	Gêne de la tête
		Paresthésie
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Diarrhée
		Nausées
	Rare	Vomissement
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatite
		Jaunisse
		Transaminases augmentées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
		Prurit

Classe de systèmes d'organes	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
	Rare	Sueurs nocturnes
		Urticaire
	Peu fréquent	Extrémités douloureuses
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Rare	Myalgie
		Arthrite
	Très fréquent	Prurit au site d'injection
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Hématome au site d'injection
		Vésicules au site d'injection
		Induration au site d'injection #
		Gonflement au site d'injection
		Douleur au site d'injection
		Rash au site d'injection
		Érythème au site d'injection
	Peu fréquent	Ulcère au site d'injection
		Hémorragie au site d'injection
		Pyrexie
		Malaise
		Fatigue
		Altération de la couleur au site d'injection
		Douleur
		Maladie pseudo-grippale
	Rare	Douleur axillaire
		Inflammation au site d'injection
		Urticaire au site d'injection
		Nodule au site d'injection
		Papule au site d'injection
		Frissons
		Hypoesthésie au site d'injection

: Veuillez vous référer à la « Description des effets indésirables sélectionnés » pour plus de détails.

Description des effets indésirables sélectionnés

Réactions au site d'injection

Des réactions légères au site d'injection étaient fréquentes et comprenaient prurit, douleur, hématome, rash, vésicules, induration, érythème et gonflement. L'induration et l'érythème sont des réactions attendues chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis*. Les cas où l'induration dépasse 50 mm et l'érythème 80 mm sont peu fréquents. Les réactions au site d'injection sont généralement passagères et diminuent normalement en intensité dans les 4 jours et disparaissent dans les 28 jours.

Population particulière

Les patients séropositifs au VIH au moment de la visite de sélection ont été inclus dans les essais cliniques de SIILTIBCY s'ils recevaient un traitement antirétroviral, mais ont été exclus s'ils avaient un diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). D'après les données disponibles, la

fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population séropositive au VIH semblent globalement similaires à ceux observés dans la population adulte générale.

Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité chez les enfants et les adolescents est basée sur les données obtenues dans 2 essais de phase 3, TESEC-05 et TESEC-06, dans lesquels un total de 723 sujets pédiatriques âgés de 32 jours à 17 ans ont reçu SIILTIBCY (voir rubrique 5.1). Globalement, le profil de sécurité chez les nourrissons, les enfants et les adolescents était similaire à celui observé dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : non encore attribué, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

SIILTIBCY contient deux antigènes recombinants spécifiques de *Mycobacterium tuberculosis*, rDESAT-6 et rCFP-10. En cas d'infection par *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY induit une réaction d'hypersensibilité retardée dirigée par des cytokines, qui sont libérées par les cellules auxiliaires du thymus de type 1 après stimulation par les antigènes spécifiques inclus dans SIILTIBCY.

Cette réaction se manifeste par une induration au site d'injection. L'induration atteint son maximum 48 à 72 heures après l'administration.

Efficacité Clinique

La performance diagnostique de SIILTIBCY pour identifier les individus infectés par *Mycobacterium tuberculosis* a été évaluée dans 3 essais cliniques pivots TESEC-05, TESEC-06 et TESEC-07 (tableau 2, tableau 3) en comparaison avec d'autres tests immunologiques de diagnostic de la tuberculose approuvés, à savoir le dérivé protéique purifié de la tuberculine du Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, ci-après dénommé PPD) et QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

La sensibilité et la spécificité de SIILTIBCY par rapport aux autres tests diagnostiques (QFT et PPD) ont été évaluées dans une analyse *post hoc* sur l'ensemble des analyses (FAS) de la population ayant une tuberculose confirmée et dans le groupe de contrôle négatif, respectivement (tableau 2 et tableau 3).

TESEC-05

Cet essai de phase 3 a comparé les performances diagnostiques de SIILTIBCY à celles du QFT, en combinaison avec une évaluation en double aveugle, randomisée et à corps divisé de SIILTIBCY par rapport au PPD. Les objectifs principaux de l'essai étaient d'évaluer la performance de SIILTIBCY en fonction de l'âge, du statut VIH et du nombre de CD4+, et d'évaluer la sécurité clinique de SIILTIBCY, en mettant l'accent sur les enfants et les personnes séropositives au VIH. Le critère d'évaluation principal était le taux de positivité du test SIILTIBCY ; les critères d'évaluation secondaires étaient les comparaisons de la positivité du test SIILTIBCY, du PPD et du QFT, ainsi que la sensibilité et la spécificité.

L'essai a été mené en Afrique du Sud où la tuberculose est endémique, où la prévalence de l'infection par le VIH est élevée et où la vaccination par le BCG à la naissance est une pratique courante.

Au total, 1 190 sujets ont été recrutés, dont 1 090 étaient des cas suspects de tuberculose (de 0 à 65 ans). Deux cent quatre-vingt-dix-neuf sujets (25,1 %) étaient séropositifs au VIH et 882 (74,1 %) étaient vaccinés par le BCG. L'âge moyen (écart-type [ET]) pour l'ensemble des sujets était de 22,5 (18,3) ans, avec une fourchette allant de 1 mois à 65 ans. La répartition par sexe était proche de 50 % (femmes 49,5 %, hommes 50,5 %). La population témoin négative (n = 100) était composée d'enfants âgés de 5 à 11 ans n'ayant aucun contact connu avec des personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* et ne présentant aucun signe ou symptôme de tuberculose.

Les sujets ont été randomisés pour recevoir une double injection de SIILTIBCY et de PPD dans l'un ou l'autre des avant-bras (corps divisé) ; des échantillons de sang pour l'analyse QFT ont été prélevés avant l'administration des tests cutanés, et les taux de positivité des tests ont été comparés.

TESEC-06

Cet essai de phase 3 en double aveugle, randomisé, à corps divisé, mené dans 13 centres en Espagne, a comparé la performance diagnostique du test SIILTIBCY à celle du QFT dans 4 groupes à risque (contrôle négatif, contacts occasionnels, contacts étroits et contrôles positifs). L'objectif principal était d'évaluer si une tendance à la positivité du test SIILTIBCY serait observée avec un risque croissant d'infection par *Mycobacterium tuberculosis* (c'est-à-dire des contrôles négatifs aux contacts occasionnels et aux contacts étroits). Les objectifs secondaires étaient des comparaisons de la positivité, de la sensibilité et de la spécificité des tests SIILTIBCY, QFT et PPD.

Neuf cent soixante-dix-neuf sujets éligibles (âgés de 0 à 76 ans) ont été recrutés, dont 263 témoins négatifs, 299 contacts occasionnels, 316 contacts étroits et 101 patients atteints de tuberculose. L'âge moyen (ET) de tous les sujets recrutés était de 30,6 (14,5) ans. 53,5 % des sujets étaient des femmes et 46,5 % des hommes. Sur l'ensemble des sujets recrutés, 366 (37,4 %) étaient vaccinés par le BCG. Tous les sujets du groupe des contacts occasionnels et étroits et du groupe de contrôle positif ont reçu une double injection de SIILTIBCY et de PPD. Dans le groupe de contrôle négatif, 213 sujets ont reçu une double injection de SIILTIBCY et de PPD dans des bras différents et un sous-groupe de 50 sujets n'a reçu que du SIILTIBCY afin d'étudier si les réponses au SIILTIBCY étaient affectées par l'administration concomitante de PPD. Des tests QFT ont été prévus pour tous les sujets âgés de 5 ans et plus, avant l'administration des tests cutanés, afin d'éviter d'éventuelles réponses de rappel.

TESEC-07

Il s'agit d'un essai clinique de phase 2/3 en double aveugle, randomisé et contrôlé, mené dans 7 centres en Afrique du Sud chez des adultes atteints de tuberculose pulmonaire active nouvellement diagnostiquée et sous traitement depuis moins de 2 semaines. Les objectifs principaux de l'essai étaient d'étudier et de comparer la taille des indurations de SIILTIBCY et de PPD lorsqu'ils sont injectés seuls ou de manière concomitante dans différents bras, et d'évaluer si les injections concomitantes de SIILTIBCY et de PPD influencent la sensibilité des tests. Le critère secondaire de

l'essai était de comparer les taux de positivité des tests (sensibilité) de SIILTIBCY à ceux de la PPD et du QFT.

Quatre cent cinquante-six adultes éligibles (âgés de 18 à 67 ans) ont été recrutés et randomisés dans l'un des trois groupes de traitement pour recevoir soit SIILTIBCY (n = 1534), soit PPD (n = 149), soit SIILTIBCY et PPD (n = 153) dans l'un ou l'autre des avant-bras. Les échantillons pour les tests QFT ont été prélevés avant l'administration des tests cutanés.

Dans la population FAS, l'âge moyen (ET) était de 37,2 (12,7) ans dans le groupe SIILTIBCY, de 36,3 (11,8) ans pour le PPD et de 35,3 (11,5) ans pour le groupe SIILTIBCY et PPD. 64,3 % des sujets étaient des hommes et 35,7 % des femmes.

Tableau 2: Analyse de la sensibilité - essais cliniques individuels TESEC-05/-06/-07 (populations FAS avec tuberculose confirmée)

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

Abréviations : BCG = Bacillus Calmette-Guérin ; IC = intervalle de confiance ; FAS = ensemble d'analyse complet ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; mm = millimètre ; n = nombre de sujets dans la population ayant obtenu un résultat de test ; PPD = dérivé protéique purifié de la tuberculine ; RT 23 SSI ; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. L'analyse de la sensibilité a été réalisée *post hoc*. Les pourcentages ont été calculés en utilisant n comme dénominateur. Le résultat diagnostique du test SIILTIBCY a été établi sur la base d'un seuil ≥ 5 mm. Le résultat diagnostique du test PPD était basé sur un seuil de ≥ 15 mm pour les sujets séronégatifs au VIH et vaccinés au BCG, et de 5 mm dans les autres cas. Le résultat diagnostique du test QFT était basé sur l'algorithme du fabricant. Les indéterminations du QFT ont été incorporées dans l'analyse comme « non positif » ou « non négatif » selon que la sensibilité ou la spécificité du QFT a été calculée, respectivement. Les sujets avec suspicion de tuberculose n'ont pas été pris en compte dans les calculs de sensibilité.

Tableau 3: Analyse de la spécificité - essais cliniques individuels TESEC-05/-06 (populations FAS sans tuberculose)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Différence de spécificité, % (IC à 95 %)	
Étude clinique	n	Spécificité, % (IC à 95 %)	n	Spécificité, % (IC à 95 %)	n	Spécificité, % (IC à 95 %)	SIILTIBCY - QFT	SIILTIBCY - PPD
TESEC-05	100	83,0 (75,6 ; 90,4)	98	71,4 (62,5 ; 80,4)	100	85,0 (78,0 ; 92,0)	11,6 (-1,0 ; 24,2)	-2,0 (-13,2 ; 9,2)
TESEC-06	263	96,6 (94,4 ; 98,8)	263	96,2 (93,9 ; 98,5)	213	93,4 (90,1 ; 96,8)	0,4 (-3,2 ; 3,9)	3,2 (-1,3 ; 7,6)

Abréviations : BCG = Bacillus Calmette-Guérin ; IC = intervalle de confiance ; FAS = ensemble d'analyse complet ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine ; mm = millimètre ; n = nombre de sujets dans la population ayant obtenu un résultat de test ; PPD = dérivé protéique purifié de la tuberculine ; RT 23 SSI ; QFT = QuantiFeron®-TB Gold in-Tube Test. L'analyse de la spécificité a été effectuée *post hoc*. Les pourcentages ont été calculés en utilisant n comme dénominateur. Le

résultat diagnostique du test SIILTIBCY a utilisé un seuil de ≥ 5 mm. Le résultat diagnostique du test PPD était basé sur un seuil de ≥ 15 mm pour les sujets séronégatifs au VIH et vaccinés au BCG, et de 5 mm dans les autres cas. Le résultat diagnostique du test QFT était basé sur l'algorithme du fabricant. Les indéterminations du QFT ont été incorporées dans l'analyse comme « non positif » ou « non négatif » selon que la sensibilité ou la spécificité du QFT a été calculée, respectivement. Les sujets avec suspicion de tuberculose ne sont pas pris en compte dans le calcul de la spécificité. La spécificité n'a pas été évaluée dans l'essai clinique TESEC-07, car l'essai a été mené chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de tuberculose active.

Analyse complémentaire

Une analyse *post hoc* des données regroupées des trois essais cliniques pivots (TESEC-05, TESEC-06 et TESEC-07) a été réalisée pour évaluer la performance diagnostique de SIILTIBCY. Les indéterminations du QFT ont été incorporées dans l'analyse comme « non positif » ou « non négatif » selon que la sensibilité ou la spécificité du QFT a été calculée, respectivement. Les sujets avec suspicion de tuberculose n'ont pas été pris en compte dans le calcul de la sensibilité ou de la spécificité.

Sensibilité

La sensibilité a été évaluée chez les sujets atteints de tuberculose active confirmée par culture dans les études TESEC-05 et TESEC-07. La sensibilité de SIILTIBCY ($n = 380$) était de 76,8 % (IC à 95 % : 72,6 ; 81,1) contre 68,0 % (IC à 95 % : 64,0 ; 72,0) pour QFT ($n = 516$) et 85,2 % (IC à 95 % : 81,6 ; 88,8) pour PPD ($n = 378$). La différence de sensibilité en pourcentage était de 8,8 % (IC à 95 % : 2,7 ; 14,9) par rapport au QFT et de 8,3 % (IC à 95 % : 14,2 ; 2,5) par rapport au PPD.

Populations particulières

Population pédiatrique

Au total, 723 sujets pédiatriques (de 32 jours à 2 ans : 115 sujets ; 2 à 4 ans : 156 sujets ; 5 à 11 ans : 312 sujets ; 12 à 17 ans : 140 sujets) ont été inclus dans deux essais de phase 3, TESEC-05 et TESEC-06, dans le but d'évaluer les performances diagnostiques et la sécurité de SIILTIBCY dans la population pédiatrique. Le groupe pédiatrique a reçu la même dose de SIILTIBCY que le groupe adulte. L'induration a été mesurée 2 à 3 jours après l'administration de SIILTIBCY et le seuil pour un test positif était ≥ 5 mm.

La sensibilité et la spécificité de SIILTIBCY dans différents groupes d'âge ont été évaluées dans une analyse *post hoc* regroupant les trois essais cliniques pivots (TESEC-05, TESEC-06 et TESEC-07).

Chez les enfants de 0 à 10 ans, la sensibilité de SIILTIBCY ($n = 5$) était de 80,0 % (IC à 95 % : 44,9 ; 100,0) contre 66,7 % (IC à 95 % : 13,3 ; 100,0) pour le QFT ($n = 3$) et 60,0 % (IC à 95 % : 17,1 ; 100,0) pour le PPD ($n = 5$). Chez les personnes âgées de 11 à 25 ans, la sensibilité de SIILTIBCY ($n = 108$) était de 81,5 % (IC à 95 % : 74,2 ; 88,8) contre 76,3 % (IC à 95 % : 69,1 ; 83,5) pour le QFT ($n = 135$) et 90 % (IC à 95 % : 84,1 ; 95,9) pour le PPD ($n = 100$).

Chez les enfants de 0 à 10 ans, la spécificité de SIILTIBCY ($n = 85$) était de 81,2 % (IC à 95 % : 72,9 ; 89,5) contre 72,3 % (IC à 95 % : 62,7 ; 81,9) pour le QFT ($n = 83$) et 84,7 % (IC à 95 % : 77,1 ; 92,4) pour le PPD ($n = 85$). Chez les personnes âgées de 11 à 25 ans, la spécificité de SIILTIBCY ($n = 241$) était de 98,3 % (IC à 95 % : 96,7 ; 100,0) contre 95,9 % (IC à 95 % : 93,3 ; 98,4) pour le QFT ($n = 241$) et 97,4 % (IC à 95 % : 95,1 ; 99,6) pour le PPD ($n = 191$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée. SIILTIBCY étant administré par voie intradermique, l'exposition est principalement locale et très peu d'effets systémiques sont attendus.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur rdESAT-6 (administré par voie sous-cutanée chez le rat et le chien) et sur la combinaison rdESAT-6 + rCFP-10 (administré par voie sous-cutanée chez le rat) issues des études conventionnelles de toxicité aiguë et de toxicité à doses répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude sur le développement embryonnaire et fœtal portant sur la combinaison rdESAT-6 + rCFP-10 et le véhicule phénol 0,5 % (inclus dans la formulation commerciale) administrée par voie sous-cutanée à des rats n'a révélé aucune toxicité maternelle ni aucune anomalie embryonnaire et fœtale. La dose équivalente humaine estimée à laquelle aucun effet n'a été observé chez les rats était de 4,64 mcg/kg pour rdESAT-6 + rCFP-10 dans les études de toxicité à doses répétées (plus de 2 700 fois supérieure à la dose humaine recommandée), et de 6,08 mcg/kg pour rdESAT-6 + CFP-10 dans l'étude sur le développement embryonnaire et fœtal (plus de 3 500 fois supérieure à la dose humaine recommandée).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate disodique dihydraté (E339)
Dihydrogéo-orthophosphate de potassium (E340)
Chlorure de potassium (E508)
Chlorure de sodium
Polysorbate 20 (E432)
Phénol
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après la première ouverture

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2 °C et 8 °C. Les autres durées et conditions de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 1 mL dans un flacon multidose en verre transparent avec bouchon (caoutchouc bromobutyle) et capsule en plastique avec opercule en aluminium. Chaque flacon contient 10 doses de 0,1 mL.

Présentation

- 1 flacon multidose
- Conditionnement multiple contenant 10 flacons multidoses (10 boîtes de 1 flacon).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À la sortie de l'hôpital, demander aux patients de garder le site d'injection propre. Éviter de gratter le site d'injection. En cas de démangeaisons, une compresse froide peut être appliquée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

La solution doit être jetée si des particules visibles sont observées.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 janvier 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant des substances actives d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIILTIBCY (0,5 microgramme + 0,5 microgramme)/mL solution injectable
Antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 et rCFP-10)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose (0,1 mL) contient :

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

Chaque flacon (1 mL) contient 10 doses de 0,1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydrogénophosphate disodique dihydraté, dihydrogéo-orthophosphate de potassium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, polysorbate 20, phénol, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon multidose (10 doses de 0,1 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intradermique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture, garder au réfrigérateur, utiliser dans les 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Serum Life Science Europe GmbH

Ahrensburger Strasse 1

30659 Hannover

Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1882/001

1 flacon multidose (10 doses)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC

SN

NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

SIILTIBCY (0,5 mcg + 0,5 mcg)/mL injection
rdESAT 6 / rCFP 10
Voie intradermique.

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Flacon multidose de 1 mL (10 doses de 0,1 mL)

6. AUTRE

Après ouverture, conserver au réfrigérateur et utiliser dans les 28 jours.
Date de péremption :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON (CONDITIONNEMENT MULTIPLE - AVEC BOÎTE BLEUE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIILTIBCY (0,5 microgrammes + 0,5 microgrammes)/mL solution injectable
Antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 et rCFP-10)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose (0,1 mL) contient :

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

Chaque flacon (1 mL) contient 10 doses de 0,1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydrogénophosphate disodique dihydraté, dihydrogéo-orthophosphate de potassium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, polysorbate 20, phénol, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

Conditionnement multiple : 10 flacons multidoses (10 boîtes de 1 flacon).
Chaque flacon contient 10 doses de 0,1 mL.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intradermique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture, garder au réfrigérateur, utiliser dans les 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) flacons multidoses (conditionnement multiple) (100 doses)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON DE FLACONS (CONDITIONNEMENT MULTIPLE - SANS BOÎTE BLEUE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

SIILTIBCY (0,5 microgramme + 0,5 microgramme)/mL solution injectable
Antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 et rCFP-10)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une dose (0,1 mL) contient :

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

Chaque flacon (1 mL) contient 10 doses de 0,1 mL.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Hydrogénophosphate disodique dihydraté, dihydrogéo-orthophosphate de potassium, chlorure de potassium, chlorure de sodium, polysorbate 20, phénol, eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

1 flacon multidose (10 doses de 0,1 mL).

Ceci est un composant d'un conditionnement multiple, à ne pas vendre séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intradermique.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture, garder au réfrigérateur, utiliser dans les 28 jours.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) flacons multidoses (conditionnement multiple) (100 doses)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : informations de l'utilisateur

SIILTIBCY (0,5 microgrammes + 0,5 microgrammes)/mL solution injectable Antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 et rCFP-10)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce test cutané car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que SIILTIBCY et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir SIILTIBCY
3. Comment est administré SIILTIBCY
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SIILTIBCY
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que SIILTIBCY et dans quels cas est-il utilisé

SIILTIBCY est destiné à un usage diagnostique et contient comme substances actives deux protéines spécifiques de la tuberculose (antigènes) appelées rdESAT-6 et rCFP-10.

SIILTIBCY est injecté dans la peau (par voie intradermique) pour détecter l'infection (y compris la maladie) causée par *Mycobacterium tuberculosis* chez les adultes et les enfants âgés de 28 jours et plus.

Pour l'interprétation des résultats du test, il est utilisé conjointement avec d'autres procédures médicales.

Si une personne a été infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, son système immunitaire réagit en produisant des cytokines (protéines inflammatoires) qui provoquent une induration (durcissement) à l'endroit où SIILTIBCY a été injecté, ce qui se produit généralement 48 à 72 heures après l'injection.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir SIILTIBCY

Vous ne devez pas recevoir SIILTIBCY

- si vous êtes allergique aux substances actives de SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique à *Lactococcus lactis*, une bactérie utilisée pour fabriquer SIILTIBCY.
- si vous avez eu une réaction locale (cutanée) ou générale (affectant n'importe quelle partie du corps) grave à d'autres tests cutanés de dépistage de la tuberculose.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de faire un test avec SIILTIBCY si :

- vous avez subi un test avec SIILTIBCY au cours des 6 dernières semaines ;

- vous avez été vacciné au cours des 4 dernières semaines avec des vaccins vivants (tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole) ;
- vous prenez des médicaments (tels que des corticostéroïdes) ou vous souffrez d'une maladie susceptible de supprimer le système immunitaire, telle que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Bien qu'elles ne soient pas connues pour se produire avec SIILTIBCY, des réactions allergiques graves (anaphylaxie) telles que le gonflement des lèvres, du visage et de la gorge, des difficultés respiratoires et de l'urticaire se sont produites dans de très rares cas avec d'autres tests cutanés de dépistage de la tuberculose. Informez immédiatement le médecin ou l'infirmier/ère qui vous a administré ce test cutané ou contactez le médecin ou le service d'urgence le plus proche si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes après avoir subi un test avec SIILTIBCY.

Enfants et adolescents

Il n'y a pas d'avertissements ou de précautions supplémentaires applicables aux enfants ou aux adolescents.

Autres types de mycobactéries (mycobactéries non tuberculeuses) et SIILTIBCY

SIILTIBCY ne peut pas être utilisé pour identifier un contact antérieur avec des types de mycobactéries qui ne causent pas la tuberculose ou une vaccination antérieure au Bacillus Calmette-Guérin.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Le test SIILTIBCY ne devrait pas avoir d'effet néfaste pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

SIILTIBCY n'a aucun effet ou un effet négligeable sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

SIILTIBCY contient du potassium, du sodium et du polysorbate 20

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 0,011 mg de polysorbate 20 par dose, soit 0,11 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous êtes allergique.

3. Comment est administré SIILTIBCY

Le médecin ou l'infirmier/ère injectera SIILTIBCY dans la couche supérieure de la peau de votre avant-bras.

La dose recommandée est de 0,1 mL. La dose est la même dans tous les groupes d'âge.

Après l'injection, une papule (bosse en relief sur la peau) de 8 à 10 millimètres de diamètre apparaîtra et restera pendant environ 10 minutes. Une rougeur et une induration (durcissement de la peau) peuvent apparaître au site d'injection. Après l'injection, votre médecin ou votre infirmier/ère peut vous surveiller pendant au moins 15 minutes pour détecter tout signe éventuel de réaction allergique.

Vous devez garder le site d'injection propre, ne pas le gratter et, en cas de démangeaisons, appliquer une compresse froide.

Vous devez revenir après 48 à 72 heures chez votre médecin ou votre infirmier/ère pour lire le résultat du test. Si une rougeur ou une induration est apparue, elle devrait diminuer après ce délai.

Des informations détaillées sur la méthode d'administration de SIILTIBCY et sur l'évaluation du résultat sont incluses dans la section « Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé ».

Le test SIILTIBCY n'est pas influencé par une vaccination antérieure avec le vaccin Bacillus Calmette-Guérin (BCG).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Bien qu'elles ne soient pas connues pour se produire avec SIILTIBCY, des réactions allergiques graves (anaphylaxie) telles que le gonflement des lèvres, du visage et de la gorge, des difficultés respiratoires et de l'urticaire se sont produites dans de très rares cas avec d'autres tests cutanés de dépistage de la tuberculose. Si vous présentez l'une de ces réactions, informez immédiatement le médecin ou l'infirmier/ère qui vous a administré ce test cutané ou contactez le médecin ou le service d'urgence le plus proche.

Autres effets indésirables

Très fréquents (peuvent affecter plus d'une personne sur 10)

- Prurit (démangeaisons) au site d'injection

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Hématome (ecchymose) au site d'injection
- Vésicules (taches) au site d'injection
- Maux de tête
- Induration (dureté de la peau) au site d'injection
- Gonflement au site d'injection
- Douleur au site d'injection
- Éruption cutanée au site d'injection
- Érythème (rougeur) au site d'injection

Peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Lymphadénopathie (gonflement des ganglions lymphatiques)
- Fièvre
- Ulcères au site d'injection
- Hémorragie (saignement) au site d'injection
- Malaise (sensation générale d'inconfort, de maladie ou de manque de bien-être)
- Sensations vertigineuses
- Éruption cutanée
- Prurit (démangeaisons)
- Myalgie (douleur musculaire)
- Fatigue
- Décoloration (peau décolorée) au site d'injection
- Douleurs des extrémités (mains, bras, pieds ou jambes)
- Douleur

- Gastro-entérite (inflammation de l'estomac et des intestins)
- Diarrhée
- Maladie de type grippal
- Nausées

Rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Lymphadénite (infection des ganglions lymphatiques)
- Hépatite (inflammation du foie)
- Urticaire (démangeaisons et rougeurs de la peau) dans n'importe quelle partie du corps
- Douleur aux aisselles
- Gêne de la tête
- Frissons
- Hypoesthésie (engourdissement au site d'injection)
- Papule (bosse en relief) au site d'injection
- Urticaire (démangeaisons et rougeurs de la peau) au site d'injection
- Nodule (masse gonflée) au site d'injection
- Inflammation au site d'injection
- Éosinophilie (augmentation des globules blancs)
- Sueurs nocturnes
- Arthrite (douleur et gonflement des articulations)
- Vomissements
- Augmentation des transaminases (augmentation du taux d'enzymes hépatiques dans le sang)
- Paresthésie (engourdissement, picotement ou fourmillement) dans n'importe quelle partie du corps
- Jaunisse (coloration jaune de la peau et des yeux)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver SIILTIBCY

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de la boîte et du flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Une fois ouvert, le flacon peut être utilisé pendant 28 jours à condition d'être conservé au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient SIILTIBCY

- Les substances actives sont les antigènes dérivés de *Mycobacterium tuberculosis*, rdESAT-6 et rCFP-10.
Une dose (0,1 mL) de SIILTIBCY contient 0,05 microgramme de rdESAT-6 et 0,05 microgramme de rCFP-10.
- Les autres composants sont l'hydrogénophosphate de disodium dihydraté (E339), le dihydrogéno-orthophosphate de potassium (E340), le chlorure de potassium (E508), le chlorure de sodium, le polysorbate 20 (E432), le phénol et l'eau pour préparations injectables. Voir rubrique 2 « SIILTIBCY contient du potassium, du sodium et du polysorbate 20 ».

Comment se présente SIILTIBCY et contenu de l'emballage extérieur

SIILTIBCY solution injectable (injection) est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Ce médicament ne doit pas être utilisé s'il présente des particules visibles.

SIILTIBCY est disponible dans un emballage de 1 flacon de verre multidose ou en conditionnements multiples contenant 10 flacons en verre multidoses (10 boîtes de 1 flacon), chacun contenant 1 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Allemagne

Fabricant

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

SIILTIBCY doit être préparé et administré par injection intradermique par des professionnels de santé formés à la technique de Mantoux. Le médicament doit être administré comme suit, en veillant à une hygiène adéquate des mains et en utilisant une technique aseptique :

- Prélevez 0,1 mL de SIILTIBCY à l'aide d'une seringue de 1 mL munie d'une aiguille à biseau court. Avant de prélever SIILTIBCY dans le flacon multidose, expulsez l'air de la seringue. Si le flacon a déjà été ouvert, tamponnez-le avec un tampon d'alcool et laissez-le sécher avant le prélèvement.
- Administrez 0,1 mL de SIILTIBCY par voie intradermique dans le tiers moyen de l'avant-bras en utilisant la technique de Mantoux. Pour cela, étirez légèrement la peau et tenez l'aiguille en position presque parallèle à la surface de la peau, biseau vers le haut. Insérez la pointe de l'aiguille dans la couche superficielle du derme. Assurez-vous que l'aiguille est visible à travers

l'épiderme pendant l'injection. Ne pratiquez pas le test sur des cicatrices, des éruptions cutanées, des brûlures ou des tatouages.

- Injectez lentement la solution de 0,1 mL prélevée. Une petite papule blanchâtre de 8 à 10 millimètres de diamètre apparaîtra. Celle-ci devrait disparaître après environ 10 minutes. Si la papule n'apparaît pas, procédez à une nouvelle injection de 0,1 mL de SIILTIBCY sur l'autre bras ou sur le même bras à une distance d'au moins 4 cm du premier site d'injection.

Il est recommandé d'observer attentivement le sujet pendant au moins 15 minutes après le test.

Évaluation de la réaction

SIILTIBCY injecté par voie intradermique peut induire une induration au site d'injection. L'induration peut être perçue comme une zone surélevée avec une marge clairement définie sur le site d'injection et autour. Bien qu'un érythème puisse accompagner l'induration, seule l'induration doit être mesurée.

L'induration doit être mesurée 48 à 72 heures après l'injection. Mesurez le diamètre de l'induration transversalement au grand axe de l'avant-bras à l'aide d'une règle. Pour faciliter la mesure, il est conseillé d'utiliser une règle souple (ou facilement pliable).

Normalement, l'induration et l'érythème diminuent après 4 jours et disparaissent dans les 28 jours suivant l'injection.

Interprétation

Une induration de ≥ 5 mm est considérée comme un résultat positif, ce qui indique une infection par *Mycobacterium tuberculosis*.