

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIILTIBCY (0,5 microgrammi + 0,5 microgrammi)/mL soluzione iniettabile
Antigeni derivati dal *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una dose (0,1 mL) contiene 0,05 microgrammi di rdESAT-6* e 0,05 microgrammi di rCFP-10**.

*Dimero ricombinante del bersaglio antigenico secretorio precoce del *Mycobacterium tuberculosis*¹

**Proteina filtrata di coltura ricombinante del *Mycobacterium tuberculosis*¹

¹Prodotto nelle cellule di *Lactococcus lactis*

Flaconcino multidose.

Un flaconcino (1 mL) contiene 10 dosi da 0,1 mL.

Eccipienti con effetti noti

Ogni dose (0,1 mL) contiene 0,11 mg polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, con un pH compreso tra 7,2 e 7,6.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

SIILTIBCY è indicato come diagnostico per il rilevamento dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, inclusa la malattia, negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 28 giorni.

Questo medicinale è esclusivamente per uso diagnostico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è 0,1 mL di SIILTIBCY.

Popolazioni speciali

Anziani

Ci sono solo dati limitati sulla sicurezza e l'efficacia di SIILTIBCY in soggetti di età pari o superiore a 65 anni. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per questa categoria.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SIILTIBCY nei neonati di età inferiore ai 28 giorni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

SIILTIBCY deve essere preparato e somministrato tramite iniezione intradermica da operatori sanitari con formazione nella tecnica Mantoux. Il medicinale deve essere somministrato con un'adeguata igiene delle mani e utilizzando una tecnica asettica, come segue:

- Prelevare 0,1 mL di SIILTIBCY utilizzando una siringa da 1 mL con un ago corto e smussato. Prima di aspirare SIILTIBCY dal flaconcino multidose, espellere l'aria dalla siringa. Se il flaconcino è già stato aperto, tamponarlo con un tampone imbevuto di alcol e lasciarlo asciugare prima dell'uso.
- Somministrare 0,1 mL di SIILTIBCY per via intradermica nel terzo medio dell'avambraccio utilizzando la tecnica Mantoux. Pertanto, tendere leggermente la pelle e tenere l'ago quasi parallelo alla superficie cutanea con la smussatura rivolta verso l'alto. Inserire la punta dell'ago nello strato superficiale del derma. Assicurarsi che l'ago sia visibile attraverso l'epidermide durante l'iniezione. Non applicare il test in aree con cicatrici, eruzioni cutanee, ustioni o tatuaggi.
- Iniettare lentamente la soluzione prelevata da 0,1 mL. Comparirà una piccola papula sbiancata di 8-10 millimetri (mm) di diametro, che dovrebbe scomparire dopo circa 10 minuti. Se la papula non compare, ripetere una nuova iniezione di 0,1 mL di SIILTIBCY sull'altro braccio o sullo stesso braccio ad almeno 4 cm di distanza dalla prima sede di iniezione.

Valutazione della reazione

SIILTIBCY iniettato per via intradermica può indurre un indurimento nella sede di iniezione. L'indurimento può essere osservato come un'area sollevata con margine chiaramente definito nella sede di iniezione e attorno ad essa. Sebbene l'eritema possa accompagnare l'indurimento, solo l'indurimento deve essere misurato.

L'indurimento viene misurato da 48 a 72 ore dopo l'iniezione da un operatore sanitario qualificato. Misurare il diametro dell'indurimento trasversalmente all'asse lungo dell'avambraccio con un righello. Per facilitare la misurazione, si consiglia un righello flessibile (o facilmente pieghevole).

Normalmente l'indurimento e l'eritema diminuiscono dopo 4 giorni e scompaiono entro 28 giorni dall'iniezione.

Interpretazione

Un indurimento ≥ 5 mm è considerato un risultato positivo del test, che indica un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

L'interpretazione dei risultati del test cutaneo deve tenere conto del contesto specifico di utilizzo e della valutazione del rischio e potrebbe essere completata da radiografie e altre valutazioni diagnostiche.

L'esecuzione del test prima di 6-8 settimane dall'esposizione al *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe dare luogo a un risultato falso negativo.

Il rischio di risultati falsi positivi può aumentare se SIILTIBCY viene ripetuto entro 6 settimane. Pertanto, si deve osservare un intervallo di almeno 6 settimane tra i test cutanei ripetuti per la tubercolosi. Ciò può essere rilevante per i soggetti che prendono parte a un programma di screening, come gli operatori sanitari e i contatti con casi attivi di tubercolosi (ad es. caso indice).

Come qualsiasi strumento diagnostico, sono possibili risultati falsi negativi (vedere paragrafo 5.1 per i dettagli). Se si riscontra un risultato negativo del test, ma il sospetto clinico è elevato, devono essere eseguiti ulteriori esami.

I risultati del test non sono influenzati dalla precedente vaccinazione con il Bacillo Calmette-Guérin (BCG).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità a *Lactococcus lactis*.

Severa reazione locale o sistemica ad altri prodotti derivati da *Mycobacterium tuberculosis*.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

Anafilassi

Sono possibili reazioni anafilattiche o di altro tipo allergico in seguito alla somministrazione di SIILTIBCY. Durante l'esecuzione del test devono sempre essere disponibili attrezzature appropriate per la gestione di tali reazioni. Si raccomanda un'attenta osservazione per almeno 15 minuti dopo il test.

Via di somministrazione

Per ottenere risultati affidabili è essenziale utilizzare la tecnica di Mantoux durante la somministrazione di SIILTIBCY, pertanto evitare iniezioni sottocutanee o intramuscolari.

Popolazioni speciali

La reattività a SIILTIBCY può essere inferiore o dare risultati falsi negativi in soggetti immunocompromessi, inclusi quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva e soggetti positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) se il numero delle cellule del timo (linfociti T) positive al cluster di differenziazione 4 (CD4+) è < 100 linfociti T/mm³. Un risultato positivo del test indica un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* indipendentemente dal numero dei linfociti T CD4+.

Nella popolazione anziana potrebbe esserci un rischio maggiore di risultati falsi negativi a causa dell'immunosenescenza dovuta all'età.

Precedente esposizione a micobatteri non tubercolari

SIILTIBCY non identifica i soggetti con precedente esposizione a micobatteri non tubercolari, né quelli che hanno ricevuto il vaccino o la terapia con il Bacillo Calmette-Guérin, pertanto il suo utilizzo a questo scopo non è appropriato.

Diagnosi di tubercolosi attiva

SIILTIBCY non può essere utilizzato come strumento autonomo per la diagnosi di tubercolosi attiva. Inoltre, la valutazione del rischio, la radiografia e altre valutazioni diagnostiche devono essere prese in considerazione nei soggetti sospettati di avere tubercolosi attiva.

Eccipienti

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza potassio’.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

Questo medicinale contiene 0,011 mg di polisorbato 20 per ogni dose equivalente a 0,11 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Similmente ad altri test cutanei per *Mycobacterium tuberculosis*, la reattività a SIILTIBCY può essere ridotta nei soggetti sottoposti a terapia con corticosteroidi o agenti immunosoppressori.

Si può osservare una ridotta reattività quando SIILTIBCY viene utilizzato dopo la vaccinazione con vaccini vivi (ad esempio vaccini contro morbillo, parotite e rosolia). Questa ridotta reattività può causare reazioni falso-negative. Pertanto, SIILTIBCY deve essere somministrato prima o contemporaneamente alla vaccinazione oppure deve essere posticipato di 4 settimane dopo la vaccinazione.

Indipendentemente dall'uso concomitante di altri medicinali, un risultato positivo al test indica un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di SIILTIBCY in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Non si ritiene che SIILTIBCY possa causare effetti durante la gravidanza, dal momento che l'esposizione sistemica a SIILTIBCY è trascurabile. SIILTIBCY può essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che SIILTIBCY possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a SIILTIBCY di donne che allattano è trascurabile. Il test cutaneo può essere eseguito durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli animali sugli effetti di SIILTIBCY sulla fertilità. Considerata la trascurabile esposizione sistemica umana a SIILTIBCY, non si prevedono effetti sulla fertilità nei soggetti maschili e femminili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

SIILTIBCY non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza presentato di seguito si basa sui dati ottenuti da 7 studi clinici (da TESEC-01 a TESEC-07), in cui SIILTIBCY è stato somministrato a 2 960 soggetti (di età compresa tra 32 giorni e 76 anni) (Tabella 1).

Le reazioni avverse più comuni sono state prurito nella sede di iniezione (20%), dolore nella sede di iniezione (8%) ed ematoma nella sede di iniezione (6%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono elencate in base alla seguente frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le reazioni avverse da farmaco (ADR) sono organizzate da MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate con SIILTIBCY (lattanti, bambini, adolescenti e adulti combinati)

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Linfoadenopatia
	Raro	Linfoadenite Eosinofilia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro
	Raro	Fastidio al capo Parestesia
Patologie gastrointestinali	Non comune	Diarrea Nausea
	Raro	Vomito
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite

Classificazione per sistemi e organi	Classe di frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Itterizia
		Transaminasi aumentate
	Non comune	Eruzione cutanea
		Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Raro	Sudorazioni notturne
		Orticaria
	Non comune	Dolore a un arto
	Raro	Mialgia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Artrite
	Molto comune	Prurito in sede di iniezione
	Comune	Ematoma nel sito di iniezione
		Vesciche in sede di iniezione
		Indurimento in sede di iniezione [#]
		Tumefazione in sede di iniezione
		Dolore in sede di iniezione
		Eruzione cutanea in sede di iniezione
		Eritema in sede di iniezione
	Non comune	Ulcera in sede di iniezione
		Emorragia in sede di iniezione
		Piressia
		Malessere
		Stanchezza
		Alterazione del colore in sede di iniezione
		Dolore
		Malattia simil-influenzale
	Raro	Dolore ascellare
		Infiammazione in sede di iniezione
		Orticaria in sede di iniezione
		Nodulo in sede di iniezione
		Papula in sede di iniezione
		Brividi
		Ipoestesia in sede di iniezione

[#]: Per ulteriori dettagli fare riferimento alla “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni in sede di iniezione

Lievi reazioni in sede di iniezione sono state comuni e hanno incluso prurito, dolore, ematoma, eruzione cutanea, vesciche, indurimento, eritema e tumefazione. Indurimento ed eritema sono reazioni attese in soggetti infettati da *Mycobacterium tuberculosis*. Casi con indurimento superiore a 50 mm ed eritema superiore a 80 mm sono rari. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente transitorie e normalmente sono diminuite di severità entro 4 giorni e sono scomparse entro 28 giorni.

Popolazione speciale

I pazienti con stato HIV positivo al momento della visita di screening sono stati inclusi negli studi clinici con SIILTIBCY se stavano ricevendo terapia antiretrovirale, ma sono stati esclusi se diagnosticati con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS). Sulla base dei dati disponibili, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nella popolazione con stato HIV positivo sembravano complessivamente simili a quelli della popolazione adulta generale.

Popolazione pediatrica

La valutazione della sicurezza nei bambini e negli adolescenti si basa sui dati ottenuti da 2 studi di fase 3, TESEC-05 e TESEC-06, in cui un totale di 723 soggetti pediatrici di età compresa tra 32 giorni e 17 anni hanno ricevuto SIILTIBCY (vedere paragrafo 5.1). Complessivamente, il profilo di sicurezza nei lattanti, nei bambini e negli adolescenti è stato simile a quello osservato nella categoria adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**, codice ATC: **non ancora assegnato**.

Meccanismo d'azione

SIILTIBCY contiene due antigeni specifici del *Mycobacterium tuberculosis* ricombinanti, rdESAT-6 e rCFP-10. In caso di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, SIILTIBCY induce una reazione di ipersensibilità di tipo ritardato diretta da citochine, che vengono rilasciate dalle cellule helper di tipo 1 del timo dopo la stimolazione da parte degli antigeni specifici inclusi in SIILTIBCY.

Questa reazione si manifesta come un indurimento in sede di iniezione. L'indurimento raggiunge il suo massimo entro 48-72 ore dopo la somministrazione.

Efficacia clinica

Le prestazioni diagnostiche di SIILTIBCY nell'identificazione di individui infetti da *Mycobacterium tuberculosis* sono state valutate in 3 studi clinici fondamentali TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07 (Tabella 2, Tabella 3) in confronto con altri test immunologici diagnostici per la tubercolosi approvati, cioè la proteina purificata derivata dalla tubercolina dello Statens Serum Institut (SSI) (PPD RT 23 SSI, di seguito denominato PPD) e QuantiFERON®-TB Gold in-Tube (QFT).

Il confronto tra sensibilità e specificità di SIILTIBCY e di altri test diagnostici (QFT e PPD) è stato valutato in un'analisi *post hoc* sulla popolazione FAS (Full Analysis Set) con tubercolosi confermata e nel gruppo di controllo negativo, rispettivamente (Tabella 2 e Tabella 3).

TESEC-05

Questo studio di fase 3 ha confrontato le prestazioni diagnostiche di SIILTIBCY vs. QFT, in combinazione con una valutazione in doppio cieco, randomizzata, split-body di SIILTIBCY vs. PPD. Gli obiettivi primari dello studio erano valutare le prestazioni di SIILTIBCY in relazione a età, stato HIV e numero di CD4+, e valutare la sicurezza clinica di SIILTIBCY, con un'enfasi sui bambini e sui soggetti HIV positivi. L'endpoint primario era il tasso di positività del test per SIILTIBCY; gli endpoint secondari erano i confronti della positività dei test SIILTIBCY, PPD e QFT, nonché la sensibilità e la specificità.

Lo studio è stato condotto in Sudafrica, dove la tubercolosi è endemica, l'infezione da HIV è elevata e la vaccinazione BCG alla nascita è una pratica di routine.

Sono stati arruolati in totale 1 190 soggetti, di cui 1 090 erano casi sospetti di tubercolosi (da 0 a 65 anni). Duecento novantanove soggetti (25,1%) erano HIV positivi e 882 (74,1%) erano vaccinati con BCG. L'età media (deviazione standard [DS]) di tutti i soggetti era di 22,5 (18,3) anni con un intervallo da 1 mese a 65 anni. La distribuzione di genere era vicina al 50% (femmine 49,5% vs. maschi 50,5%). La categoria di controllo negativo (n = 100) era composta da bambini di età compresa tra 5 e 11 anni senza alcun contatto noto con persone infette da *Mycobacterium tuberculosis* e senza segni di sintomi di tubercolosi.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere doppie iniezioni di SIILTIBCY e PPD in entrambi gli avambracci (split-body); i campioni di sangue per l'analisi QFT sono stati raccolti prima della somministrazione dei test cutanei e sono stati confrontati i tassi di positività dei test.

TESEC-06

Questo studio di fase 3 in doppio cieco, randomizzato, split-body, condotto in 13 centri in Spagna ha confrontato le prestazioni diagnostiche di SIILTIBCY con QFT in 4 gruppi di rischio (controllo negativo, contatti occasionali, contatti stretti e controlli positivi). L'obiettivo primario era valutare se si sarebbe osservata una tendenza nella positività del test SIILTIBCY con un rischio crescente di infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (cioè dai controlli negativi ai contatti occasionali ai contatti stretti). Gli obiettivi secondari erano i confronti della positività, sensibilità e specificità dei test SIILTIBCY, QFT e PPD.

Sono stati arruolati novecento settantanove soggetti idonei (di età compresa tra 0 e 76 anni), comprendenti 263 controlli negativi, 299 contatti occasionali, 316 contatti stretti e 101 pazienti affetti da tubercolosi. L'età media (DS) di tutti i soggetti arruolati era di 30,6 (14,5) anni. Complessivamente, il 53,5% dei soggetti era di sesso femminile e il 46,5% di sesso maschile. Di tutti i soggetti arruolati, 366 (37,4%) erano vaccinati con BCG. Tutti i soggetti nei gruppi di contatti occasionali e stretti e di controllo positivo hanno ricevuto doppie iniezioni di SIILTIBCY e PPD. Nel gruppo di controllo negativo, 213 soggetti hanno ricevuto doppie iniezioni di SIILTIBCY e PPD in braccia diverse e un sottogruppo di 50 soggetti ha ricevuto solo SIILTIBCY per esplorare se le risposte di SIILTIBCY fossero influenzate dalla somministrazione concomitante di PPD. Il test QFT è stato pianificato per

tutti i soggetti di età pari o superiore a 5 anni, prima della somministrazione dei test cutanei, per evitare possibili risposte al richiamo.

TESEC-07

Questo è stato uno studio clinico di fase 2/3 in doppio cieco, randomizzato, controllato, condotto in adulti con tubercolosi polmonare attiva (PTB) recentemente diagnosticati e in trattamento per < 2 settimane, condotto in 7 centri in Sudafrica. Gli obiettivi primari dello studio erano di indagare e confrontare le dimensioni di indurimento di SIILTIBCY e PPD quando iniettati da soli o contemporaneamente in braccia diverse e di valutare se le iniezioni concomitanti di SIILTIBCY e PPD influenzano la sensibilità dei test. L'obiettivo secondario dello studio era di confrontare i tassi di positività al test (sensibilità) di SIILTIBCY con quelli di PPD e QFT.

Quattrocento cinquantasei adulti idonei (di età compresa tra 18 e 67 anni) sono stati arruolati e randomizzati in 1 dei 3 gruppi di trattamento per ricevere SIILTIBCY (n = 1 534), PPD (n = 149) o SIILTIBCY e PPD (n = 153) in entrambi gli avambracci. I campioni per il test QFT sono stati raccolti prima della somministrazione dei test cutanei.

Nella popolazione FAS, l'età media (DS) era di 37,2 (12,7) anni nel gruppo SIILTIBCY, 36,3 (11,8) anni per PPD e 35,3 (11,5) anni per il gruppo SIILTIBCY e PPD. Complessivamente, il 64,3% dei soggetti era di sesso maschile e il 35,7% di sesso femminile.

Tabella 2: Analisi di sensibilità – studi clinici individuali TESEC-05/-06/-07 (popolazioni FAS con tubercolosi confermata)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Differenza di sensibilità % (95% IC)	
Studio clinico	n	Sensibilità, % (95% IC)	n	Sensibilità, % (95% IC)	n	Sensibilità, % (95% IC)	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)

Abbreviazioni: BCG = Bacillo Calmette-Guérin; IC = intervallo di confidenza; FAS = Full Analysis Set; HIV = virus dell'immunodeficienza umana; mm = millimetri; n = numero di soggetti nella popolazione con un risultato del test; PPD = proteina purificata derivata dalla tubercolina RT 23 SSI; QFT = test QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. L'analisi di sensibilità è stata eseguita *post hoc*. Le percentuali sono state calcolate utilizzando n come denominatore. L'esito diagnostico del test SIILTIBCY ha utilizzato un punto di cut-off di ≥ 5 mm. L'esito diagnostico del test PPD ha utilizzato un punto di cut-off di ≥ 15 mm per i soggetti HIV negativi e 5 mm per i vaccinati con BCG. L'esito diagnostico del test QFT si basava sull'algoritmo del produttore. Gli indeterminati del QFT sono stati incorporati nell'analisi rispettivamente come "non positivi" o "non negativi" a seconda che fosse stata calcolata la sensibilità o la specificità del QFT. I soggetti con sospetto di tubercolosi non sono stati considerati nei calcoli della sensibilità.

Tabella 3: Analisi di specificità – studi clinici individuali TESEC-05/-06 (popolazioni FAS senza tubercolosi)

	SIILTIBCY		QFT		PPD		Differenza di specificità, % (95% IC)	
Studio clinico	n	Specificità, % (95% IC)	n	Specificità, % (95% IC)	n	Specificità, % (95% IC)	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)

Abbreviazioni: BCG = Bacillo Calmette-Guérin; IC = intervallo di confidenza; FAS = Full Analysis Set;

HIV = virus dell'immunodeficienza umana; mm = millimetri; n = numero di soggetti nella categoria con un risultato del test; PPD = proteina RT 23 SSI purificata derivata della tubercolina; QFT = Test QuantiFeron®-TB Gold in-Tube. L'analisi della specificità è stata eseguita *post hoc*. Le percentuali sono state calcolate utilizzando n come denominatore. Il risultato diagnostico del test SIILTIBCY ha utilizzato un cut-off ≥ 5 mm. L'esito diagnostico del test PPD ha utilizzato un cut-off del test di ≥ 15 mm per i soggetti HIV negativi e di 5 mm per i vaccinati con BCG. Il risultato diagnostico del test QFT si basava sull'algoritmo del produttore. Gli indeterminati del QFT sono stati incorporati nell'analisi rispettivamente come "non positivi" o "non negativi" a seconda che fosse stata calcolata la sensibilità o la specificità del QFT. I soggetti con sospetto di tubercolosi non sono stati considerati nel calcolo della specificità. La specificità non è stata valutata nello studio clinico TESEC-07, poiché lo studio è stato condotto in pazienti con diagnosi recente di tubercolosi attiva.

Analisi di supporto

È stata eseguita un'analisi *post hoc* dei dati raccolti dai 3 studi clinici fondamentali (TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07) per valutare le prestazioni diagnostiche di SIILTIBCY. Gli indeterminati del QFT sono stati incorporati nell'analisi rispettivamente come "non positivi" o "non negativi" a seconda che fosse stata calcolata la sensibilità o la specificità del QFT. I soggetti con sospetto di tubercolosi non sono stati considerati nel calcolo della sensibilità o della specificità.

Sensibilità

La sensibilità è stata valutata in soggetti con tubercolosi attiva confermata tramite coltura negli studi TESEC-05 e TESEC-07. La sensibilità di SIILTIBCY (n = 380) è stata del 76,8% (IC al 95%: 72,6; 81,1) rispetto al 68,0% (IC al 95%: 64,0; 72,0) per QFT (n = 516) e all'85,2% (IC al 95%: 81,6; 88,8) per PPD (n = 378). La differenza percentuale nella sensibilità è stata dell'8,8% (IC 95%: 2,7; 14,9) rispetto al QFT e del -8,3% (IC 95%: -14,2; -2,5) rispetto al PPD.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Un totale di 723 soggetti pediatrici (da 32 giorni a 2 anni: 115 soggetti; da 2 a 4 anni: 156 soggetti; da 5 a 11 anni: 312 soggetti; da 12 a 17 anni: 140 soggetti) sono stati inclusi in 2 studi di fase 3, TESEC-05 e TESEC-06, con l'obiettivo di valutare le prestazioni diagnostiche e la sicurezza di SIILTIBCY nella popolazione pediatrica. Il gruppo pediatrico ha ricevuto la stessa dose di SIILTIBCY del gruppo adulto. L'indurimento è stato misurato da 2 a 3 giorni dopo la somministrazione di SIILTIBCY e il cut-off per un test positivo era ≥ 5 mm.

La sensibilità e la specificità di SIILTIBCY in diverse fasce di età sono state valutate in un'analisi aggregata *post hoc* dei 3 studi clinici fondamentali (TESEC-05, TESEC-06 e TESEC-07).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 10 anni, la sensibilità di SIILTIBCY (n = 5) era dell'80,0% (IC 95%: 44,9; 100,0) rispetto al 66,7% (IC 95%: 13,3; 100,0) per QFT (n = 3) e 60,0% (IC 95%: 17,1; 100,0) per PPD (n = 5). Nei soggetti di età compresa tra 11 e 25 anni, la sensibilità di SIILTIBCY

(n = 108) era dell'81,5% (IC 95%: 74,2; 88,8) rispetto al 76,3% (IC 95%: 69,1; 83,5) per QFT (n = 135) e 90% (IC 95%: 84,1; 95,9) per PPD (n = 100).

Nei bambini di età compresa tra 0 e 10 anni, la specificità di SIILTIBCY (n = 85) era dell'81,2% (IC 95%: 72,9; 89,5) rispetto al 72,3% (IC 95%: 62,7; 81,9) per QFT (n = 83) e 84,7% (IC 95%: 77,1, 92,4) per PPD (n = 85). Nei soggetti di età compresa tra 11 e 25 anni, la specificità di SIILTIBCY (n = 241) era del 98,3% (IC 95%: 96,7; 100,0) rispetto al 95,9% (IC 95%: 93,3; 98,4) per QFT (n = 241) e 97,4% (IC 95%: 95,1; 99,6) per PPD (n = 191).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non è stato effettuato alcuno studio farmacocinetico. Poiché SIILTIBCY viene somministrato per via intradermica, l'esposizione è prevalentemente locale e si prevede un effetto sistemico molto limitato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su rdESAT-6 (somministrato per via sottocutanea a ratto e cane) e la combinazione rdESAT-6 + rCFP-10 (somministrati per via sottocutanea a ratto) non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta e a dosi ripetute.

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale sulla combinazione rdESAT-6 + rCFP-10 e il veicolo fenolo 0,5% (incluso nella formulazione commerciale) somministrato per via sottocutanea ai ratti, non ha rivelato tossicità materna né anomalie embrio-fetali. La dose umana equivalente stimata alla quale non sono stati osservati effetti nei ratti è stata pari a 4,64 mcg/kg rdESAT-6 + rCFP-10 (più di 2 700 volte superiore alla dose umana) negli studi di tossicità a dosi ripetute e 6,08 mcg/kg per rdESAT-6 + CFP-10 nello studio sullo sviluppo embrio-fetale (più di 3 500 volte superiore alla dose umana).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio idrogeno fosfato diidrato (E339)

Diidrogenofosfato di potassio (E340)

Cloruro di potassio (E508)

Cloruro di sodio

Polisorbato 20 (E432)

Fenolo

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dopo la prima apertura

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni ad una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono di responsabilità dell'utente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 1 mL in un flaconcino di vetro multidose trasparente con tappo (gomma bromobutilica) e cappuccio flip-off in plastica con sigillo in alluminio. Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,1 mL.

Numero di unità posologiche

- 1 flaconcino multidose
- Confezione multipla contenente 10 (10 confezioni da 1) flaconcini multidose.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Al momento della dimissione, i pazienti devono essere istruiti a mantenere pulita la sede di iniezione. Evitare di strofinare la pelle attorno alla sede di iniezione, ma in caso di prurito si può applicare un impacco freddo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La soluzione deve essere eliminata se si osserva materiale particolato visibile.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE DI MARKETING

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE DI MARKETING

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 gennaio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RPM)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIILTIBCY (0,5 microgrammi + 0,5 microgrammi)/mL soluzione iniettabile
Antigeni derivati da *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose (0,1 mL) contiene:

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

Ogni flaconcino (1 mL) contiene 10 dosi da 0,1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato diidrato, diidrogenofosfato di potassio, cloruro di potassio, cloruro di sodio, polisorbato 20, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino multidose (10 dosi da 0,1 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intradermico.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Dopo la prima apertura conservare in frigorifero e utilizzare entro 28 giorni.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1882/001 1 flaconcino multidose (10 dosi)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI UMANI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

SIILTIBCY (0,5 µg+ 0,5 µg)/mL iniezione
rdESAT-6 / rCFP-10
Uso intradermico.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Flaconcino multidose da 1 mL (10 dosi da 0,1 mL)

6. ALTRO

Una volta aperto conservare in frigorifero e utilizzare entro 28 giorni.
Data di eliminazione:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO (CONFEZIONE MULTIPLA - CON BLUE-BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIILTIBCY (0,5 microgrammi + 0,5 microgrammi)/mL soluzione iniettabile
Antigeni derivati da *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose (0,1 mL) contiene:

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

Ogni flaconcino (1 mL) contiene 10 dosi da 0,1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato diidrato, diidrogenofosfato di potassio, cloruro di potassio, cloruro di sodio, polisorbato 20, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 10 (10 confezioni da 1) flaconcini multidose.
Ogni flaconcino contiene 10 dosi da 0,1 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intradermico.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Dopo la prima apertura conservare in frigorifero e utilizzare entro 28 giorni.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1882/002 10 (10 x 1) flaconcini multidose (confezione multipla) (100 dosi)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI UMANI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO DEL FLAONCINO (CONFEZIONE MULTIPLA - SENZA BLUE-BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SIILTIBCY (0,5 microgrammi + 0,5 microgrammi)/mL soluzione iniettabile
Antigeni derivati da *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Una dose (0,1 mL) contiene:

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

Ogni flaconcino (1 mL) contiene 10 dosi da 0,1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: disodio idrogeno fosfato diidrato, diidrogenofosfato di potassio, cloruro di potassio, cloruro di sodio, polisorbato 20, fenolo, acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino multidose (10 dosi da 0,1 mL).

I componenti di una confezione multipla non possono essere venduti separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intradermico.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVE DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

Dopo la prima apertura conservare in frigorifero e utilizzare entro 28 giorni.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1882/002

10 (10 x 1) flaconcini multidose (confezione multipla) (100 dosi)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE 2D

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI UMANI LEGGIBILI
--

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

SIILTIBCY (0,5 microgrammi + 0,5 microgrammi)/mL soluzione iniettabile

Antigeni derivati dal *Mycobacterium tuberculosis* (rdESAT-6 e rCFP-10)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Prima di sottoporsi al test cutaneo, leggere attentamente il presente foglio illustrativo perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è SIILTIBCY e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare SIILTIBCY
3. Come usare SIILTIBCY
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare SIILTIBCY
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è SIILTIBCY e a cosa serve

SIILTIBCY è per uso diagnostico e contiene come principi attivi due proteine tubercolari specifiche (antigeni) denominate rdESAT-6 e rCFP-10.

SIILTIBCY viene iniettato nella pelle (per via intradermica) per rilevare l'infezione (inclusa la malattia) causata da *Mycobacterium tuberculosis* negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 28 giorni.

Per l'interpretazione dei risultati dei test viene utilizzato insieme ad altre procedure mediche.

Se una persona è stata infettata da *Mycobacterium tuberculosis*, il suo sistema immunitario risponde producendo citochine (proteine infiammatorie) che causano un indurimento nella sede in cui è stato iniettato SIILTIBCY, che di solito si verifica da 48 a 72 ore dopo l'iniezione.

2. Cosa deve sapere prima di usare SIILTIBCY

Non prenda SIILTIBCY

- se è allergico ai principi attivi di SIILTIBCY, rdESAT-6, rCFP-10, o a uno qualsiasi altro componente di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è allergico al *Lactococcus lactis*, un batterio utilizzato per produrre SIILTIBCY.
- se ha avuto una grave reazione locale (cutanea) o generale (che ha interessato qualsiasi parte del corpo) ad altri test cutanei per la tubercolosi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare il test con SIILTIBCY se:

- ha effettuato un test SIILTIBCY nelle ultime 6 settimane.
- se è stato vaccinato nelle ultime 4 settimane con vaccini vivi (vaccini contro morbillo, parotite e rosolia).

- se sta assumendo qualsiasi medicinale (ad esempio corticosteroidi) o se soffre di patologie che possono sopprimere il sistema immunitario, come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Sebbene non sia noto che si verifichino con SIILTIBCY, gravi reazioni allergiche (anafilassi) come gonfiore di labbra, viso e gola, difficoltà nella respirazione e orticaria si sono verificate in casi molto rari con altri test cutanei per la tubercolosi. Informi immediatamente il medico o l'infermiere che ha eseguito questo test cutaneo o contatti il medico o il pronto soccorso più vicino se manifesta uno o più di questi sintomi dopo essere stato sottoposto al test con SIILTIBCY.

Bambini e adolescenti

Non vi sono ulteriori avvertenze o precauzioni applicabili ai bambini o agli adolescenti.

Altri tipi di micobatteri (micobatteri non tubercolari) e SIILTIBCY

Il test SIILTIBCY non è adatto per identificare un contatto precedente con tipi di micobatteri che non causano la tubercolosi o una precedente vaccinazione con il Bacillo Calmette-Guérin.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di sottoporsi al test cutaneo.

Non si prevede che l'uso del test SIILTIBCY durante la gravidanza e l'allattamento possa avere effetti dannosi.

Guida e utilizzo di macchinari

SIILTIBCY non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

SIILTIBCY contiene potassio, sodio e polisorbato 20

Questo medicinale contiene potassio, meno di 1 mmol (39 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza potassio'.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 0,011 mg di polisorbato 20 per ogni dose equivalente a 0,11 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se lei ha una qualsiasi allergia nota.

3. Come usare SIILTIBCY

Il medico o l'infermiere inietterà SIILTIBCY nello strato superiore della pelle dell'avambraccio.

La dose raccomandata è di 0,1 mL. La dose è la stessa per tutti le fasce d'età.

Dopo l'iniezione, apparirà una papula (protuberanza sulla pelle) di 8-10 millimetri di diametro che rimarrà per circa 10 minuti. Arrossamento e indurimento (durezza della pelle) potrebbero comparire nella sede di iniezione. Dopo l'iniezione, il medico o l'infermiere potrebbero tenerla in osservazione per almeno 15 minuti per monitorare i segni di una reazione allergica.

È necessario mantenere pulita la sede di iniezione, non strofinarla e, in caso di prurito, applicare un impacco freddo.

Per l'interpretazione del test, deve tornare dal medico o dall'infermiere dopo 48-72 ore per controllare il risultato. Se fosse comparso arrossamento o indurimento, questo deve diminuire dopo questo periodo.

Informazioni dettagliate sul metodo di somministrazione di SIILTIBCY e sulla valutazione del risultato sono incluse nel paragrafo "Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:".

Il test SIILTIBCY non è influenzato dalla precedente vaccinazione con il vaccino Bacillo Calmette-Guérin (BCG).

Se ha ulteriori dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati anche se non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Sebbene non sia noto che si verifichino con SIILTIBCY, gravi reazioni allergiche (anafilassi) come gonfiore di labbra, viso e gola, difficoltà nella respirazione e orticaria si sono verificate in casi molto rari con altri test cutanei per la tubercolosi. Se manifesta una di queste reazioni, informi immediatamente il medico o l'infermiere che ha eseguito questo test cutaneo o si rivolga al medico o al pronto soccorso più vicino.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare fino più di 1 persona su 10)

- Prurito in sede di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Ematoma (lividura) in sede di iniezione
- Vesciche (macchie) in sede di iniezione
- Cefalea
- Indurimento (durezza della pelle) in sede di iniezione
- Gonfiore in sede di iniezione
- Dolore in sede di iniezione
- Eruzione cutanea in sede di iniezione
- Eritema (arrossamento) in sede di iniezione

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Linfadenopatia (ingrossamento dei linfonodi)
- Febbre
- Ulcere in sede di iniezione
- Emorragia (sanguinamento) in sede di iniezione
- Malessere (sensazione generale di fastidio, malattia o mancanza di benessere)
- Capogiro
- Eruzione cutanea
- Prurito
- Mialgia (dolore muscolare)
- Stanchezza (affaticamento)
- Alterazione del colore (colore della pelle cambiato) in sede di iniezione
- Dolore agli arti (mani, braccia, piedi o gambe)
- Dolore
- Gastroenterite (infiammazione dello stomaco e dell'intestino)
- Diarrea
- Malattia simil-influenzale
- Nausea (sensazione di star male)

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)

- Linfadenite (infezione dei linfonodi)
- Epatite (infiammazione del fegato)
- Orticaria (prurito e aree rosse sollevate della pelle) in qualsiasi parte del corpo

- Dolore all'ascella
- Fastidio al capo
- Brividi
- Ipoestesia (intorpidimento in sede di iniezione)
- Papula (rigonfiamento) in sede di iniezione
- Orticaria (prurito e aree rosse sollevate della pelle) in sede di iniezione
- Nodulo (grumo gonfio) in sede di iniezione
- Infiammazione in sede di iniezione
- Eosinofilia (aumento dei globuli bianchi)
- Sudorazioni notturne
- Artrite (dolore e gonfiore alle articolazioni)
- Vomito
- Aumento delle transaminasi (aumento dei livelli ematici degli enzimi epatici)
- Parestesia (intorpidimento, formicolio o pizzicore) in qualsiasi parte del corpo
- Itterizia (colorazione gialla della pelle e degli occhi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare SIILTIBCY

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Una volta aperto, il flaconcino può essere utilizzato fino a 28 giorni se conservato in frigorifero (2° C – 8 °C).

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene SIILTIBCY

- I principi attivi sono gli antigeni derivati da *Mycobacterium tuberculosis* rdESAT-6 e rCFP-10. Una dose (0,1 mL) di SIILTIBCY contiene 0,05 microgrammi di rdESAT-6 e 0,05 microgrammi di rCFP-10.
- Gli altri ingredienti sono disodio fosfato dibasico diidrato (E339), diidrogenofosfato di potassio, cloruro di potassio (E340), cloruro di sodio (E508), polisorbato 20 (E432), fenolo e acqua per preparazioni iniettabili. Vedere paragrafo 2 “SIILTIBCY contiene potassio, sodio e polisorbato 20”.

Descrizione dell'aspetto di SIILTIBCY e contenuto della confezione

La soluzione iniettabile SIILTIBCY (iniezione) è una soluzione limpida, incolore o giallo pallido. Questo medicinale non deve essere usato se si nota la presenza di particelle visibili.

SIILTIBCY è disponibile in confezioni da 1 flaconcino di vetro multidose o in confezioni multiple contenenti 10 (10 confezioni da 1) flaconcini di vetro multidose, ciascuno contenente 1 mL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Serum Life Science Europe GmbH
Ahrensburger Strasse 1
30659 Hannover
Germania

Produttore

Bilthoven Biologicals B.V.
Antonie Van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

SIILTIBCY deve essere preparato e somministrato tramite iniezione intradermica da operatori sanitari con formazione nella tecnica Mantoux. Il medicinale deve essere somministrato con un'adeguata igiene delle mani e utilizzando una tecnica asettica, come segue:

- Prelevare 0,1 mL di SIILTIBCY utilizzando una siringa da 1 mL con un ago corto e smussato. Prima di aspirare SIILTIBCY dal flaconcino multidose, espellere l'aria dalla siringa. Se il flaconcino è già stato aperto, tamponarlo con un tampone imbevuto di alcol e lasciarlo asciugare prima dell'uso.
- Somministrare 0,1 mL di SIILTIBCY per via intradermica nel terzo medio dell'avambraccio utilizzando la tecnica Mantoux. Pertanto, tendere leggermente la pelle e tenere l'ago quasi parallelo alla superficie cutanea con la smussatura rivolta verso l'alto. Inserire la punta dell'ago nello strato superficiale del derma. Assicurarsi che l'ago sia visibile attraverso l'epidermide durante l'iniezione. Non applicare il test in aree con cicatrici, eruzioni cutanee, ustioni o tatuaggi.
- Iniettare lentamente la soluzione prelevata da 0,1 mL. Comparirà una piccola papula sbiancata di 8-10 millimetri (mm) di diametro, che dovrebbe scomparire dopo circa 10 minuti. Se la papula non compare, ripetere una nuova iniezione di 0,1 mL di SIILTIBCY sull'altro braccio o sullo stesso braccio ad almeno 4 cm di distanza dalla prima sede di iniezione.

Si raccomanda di osservare attentamente il soggetto per almeno 15 minuti dopo il test.

Valutazione della reazione

SIILTIBCY iniettato per via intradermica può indurre un indurimento nella sede di iniezione. L'indurimento può essere osservato come un'area sollevata con margine chiaramente definito nella sede di iniezione e attorno ad essa. Sebbene l'eritema possa accompagnare l'indurimento, solo l'indurimento deve essere misurato.

L'indurimento viene misurato da 48 a 72 ore dopo l'iniezione da un operatore sanitario qualificato. Misurare il diametro dell'indurimento trasversalmente all'asse lungo dell'avambraccio con un righello. Per facilitare la misurazione, si consiglia un righello flessibile (o facilmente pieghevole).

Normalmente l'indurimento e l'eritema diminuiscono dopo 4 giorni e scompaiono entro 28 giorni dall'iniezione.

Interpretazione

Un indurimento ≥ 5 mm è considerato un risultato positivo del test, che indica un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.