

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. 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

Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 450 mg di spesolimab in 7,5 mL.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 60 mg di spesolimab.

Dopo la diluizione, ogni mL di soluzione contiene 9 mg di spesolimab (vedere paragrafo 6.6).

Spesolimab è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo-brunastra.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Spevigo è indicato in monoterapia per il trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata (*generalised pustular psoriasis*, GPP).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere avviato e supervisionato da medici esperti nella gestione di pazienti con malattie infiammatorie della cute.

#### Posologia

La dose raccomandata è una dose singola da 900 mg (2 flaconcini da 450 mg) somministrata come infusione endovenosa.

Se i sintomi della riacutizzazione persistono, può essere somministrata un'ulteriore dose da 900 mg 1 settimana dopo la dose iniziale.

I dati clinici sul trattamento delle riacutizzazioni successive sono molto limitati (vedere paragrafo 4.4).

I dati clinici sull'uso concomitante di altri trattamenti per la GPP con spesolimab sono limitati. Spesolimab non deve essere usato in associazione con altri trattamenti per la GPP, ad es. immunosoppressori sistemici, per il trattamento di una riacutizzazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

### *Compromissione renale o epatica*

Spesolimab non è stato studiato in queste popolazioni di pazienti. In generale, non si prevede che queste condizioni abbiano un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica degli anticorpi monoclonali e non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di spesolimab negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di spesolimab nei bambini di età inferiore a 12 anni.

### Modo di somministrazione

Questo medicinale è destinato esclusivamente all'infusione endovenosa. Non deve essere somministrato come *push* o bolo endovenoso.

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), è somministrato come infusione endovenosa continua attraverso una linea endovenosa dotata di filtro in linea sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensione dei pori di 0,2 micron) in un periodo di 90 minuti. Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso venoso.

Nel caso in cui l'infusione venga rallentata o temporaneamente interrotta, il tempo totale di infusione (inclusa la durata dell'interruzione) non deve superare i 180 minuti (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità grave o potenzialmente fatale al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni attive clinicamente rilevanti (ad es. tubercolosi attiva, vedere paragrafo 4.4).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Tracciabilità

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

### Infezioni

Spesolimab può aumentare il rischio di infezioni (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con un'infezione cronica o storia di infezione ricorrente, prima di prescrivere spesolimab devono essere considerati i potenziali rischi e i benefici clinici attesi del trattamento. Il trattamento con spesolimab non deve essere avviato in pazienti con una qualsiasi infezione attiva clinicamente rilevante fino alla risoluzione dell'infezione o al suo adeguato trattamento. I pazienti devono essere informati di rivolgersi al medico se si manifestano segni o sintomi di un'infezione clinicamente rilevante dopo il trattamento con spesolimab.

### Valutazione pre-trattamento per la tubercolosi

Prima di iniziare il trattamento con spesolimab, i pazienti devono essere valutati per l'infezione da

tubercolosi (TB). Spesolimab è controindicato in pazienti con infezione attiva da TB (vedere paragrafo 4.3).

Una terapia anti-TB deve essere presa in considerazione prima di iniziare il trattamento con spesolimab in pazienti con TB latente, anamnesi di TB o una possibile precedente esposizione a soggetti con tubercolosi attiva nei quali non è possibile confermare un adeguato ciclo di trattamento. Dopo il trattamento con spesolimab, i pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di TB attiva.

#### Reazioni di ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

Gli anticorpi monoclonali come spesolimab possono dar luogo a reazioni di ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione. L'ipersensibilità può includere reazioni immediate, come l'anafilassi, e ritardate, come la reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Se un paziente sviluppa segni di anafilassi o altra grave ipersensibilità, il trattamento con spesolimab deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziato un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.3).

Se un paziente sviluppa un'ipersensibilità lieve o moderata durante l'infusione, il trattamento deve essere interrotto e deve essere presa in considerazione una terapia medica appropriata (ad es. antistaminici e/o corticosteroidi sistemici). In seguito alla risoluzione della reazione, l'infusione può essere ripresa a una velocità inferiore, da aumentare gradualmente fino al completamento dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

#### Uso in pazienti con riacutizzazione di GPP immediatamente pericolosa per la vita

Non vi è esperienza sull'uso di spesolimab in pazienti con riacutizzazione di GPP immediatamente pericolosa per la vita o con necessità di trattamento in terapia intensiva.

#### Uso concomitante con altri trattamenti per la GPP

La sicurezza e l'efficacia di spesolimab in associazione con gli immunosoppressori, inclusi i biologici, non sono state valutate in modo sistematico (vedere paragrafo 4.5). Nello studio clinico sul trattamento delle riacutizzazioni di GPP, per la maggior parte degli altri trattamenti (biologici, altri trattamenti immunomodulanti sistemici) vi è stato un periodo di *washout*, mentre alcuni trattamenti sono stati interrotti prima dell'avvio del trattamento con spesolimab senza necessità di un periodo di *washout* (metotrexato, ciclosporina, retinoidi, trattamenti topici) (vedere paragrafo 5.1).

L'uso concomitante di altri immunosoppressori e spesolimab non è raccomandato. All'inizio del trattamento con spesolimab, gli altri trattamenti per la GPP devono essere interrotti e non devono essere usate in concomitanza altre terapie (ad es. immunosoppressori sistemici) per il trattamento della riacutizzazione.

#### Ritrattamento

Sono disponibili dati di efficacia e sicurezza molto limitati sul ritrattamento con spesolimab di una successiva nuova riacutizzazione. Sono disponibili dati relativi a cinque pazienti con GPP che sono stati sottoposti a ritrattamento per una successiva nuova riacutizzazione e sono stati seguiti per un minimo di 8 settimane.

#### Vaccinazioni

Non è noto se spesolimab influisca sull'efficacia dei vaccini.

Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria potenziale di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con spesolimab (vedere paragrafo 4.5). L'intervallo tra la somministrazione di vaccini vivi e l'inizio della terapia con spesolimab deve essere di almeno 4 settimane. I vaccini vivi

non devono essere somministrati per almeno 16 settimane dopo il trattamento con spesolimab.

#### Neuropatia periferica

Il rischio di neuropatia periferica con spesolimab non è noto. Casi di neuropatia periferica sono stati riportati negli studi clinici con spesolimab. I medici devono prestare attenzione alla presenza di sintomi potenzialmente indicativi dell'insorgenza di neuropatia periferica.

#### Eccipienti

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Nel trattamento delle riacutizzazioni della psoriasi pustolosa generalizzata (*generalised pustular psoriasis*, GPP), non ci si attende che spesolimab sia responsabile attivamente di interazioni mediate da citochine a livello del CYP.

I vaccini vivi non devono essere somministrati in concomitanza con spesolimab (vedere paragrafo 4.4).

Vi è esperienza limitata sull'uso di spesolimab in associazione con immunosoppressori in pazienti con GPP (vedere paragrafo 4.4).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di spesolimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Studi preclinici effettuati con un anticorpo monoclonale anti-IL36R murino specifico surrogato non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che l'immunoglobulina umana (IgG) attraversa la barriera placentare. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di spesolimab durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non sono disponibili dati sull'escrezione di spesolimab nel latte materno. Nell'uomo, gli anticorpi IgG sono escreti nel latte nei primi giorni dopo il parto, riducendosi a basse concentrazioni subito dopo. Di conseguenza, in questi primi giorni può verificarsi un passaggio di anticorpi IgG al neonato attraverso il latte. Durante questo breve periodo, il rischio per il lattante non può essere escluso. Successivamente, spesolimab può essere usato durante l'allattamento, se clinicamente necessario. Se il trattamento è stato effettuato fino agli ultimi mesi di gravidanza, l'allattamento può essere iniziato subito dopo il parto.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di spesolimab sulla fertilità umana. Studi nei topi effettuati con un anticorpo monoclonale anti-IL36R murino specifico surrogato non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità dovuti all'antagonismo di IL36R (vedere paragrafo 5.3).

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono le infezioni (17,1%), tra cui un'infezione delle vie urinarie grave riportata in un paziente (2,9%).

### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta un elenco delle reazioni avverse riferite negli studi clinici. Le reazioni avverse sono elencate secondo la Classificazione per sistemi e organi (*system organ class*, SOC) secondo MedDRA e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenze
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezione <sup>a)</sup>	Molto comune
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Prurito	Comune
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Reazioni in sede di iniezione	Molto comune <sup>b)</sup>
	Stanchezza	Comune

<sup>a)</sup> Le infezioni riportate più comunemente sono state infezione delle vie urinarie (Comune) e infezione delle vie respiratorie superiori (Comune)

<sup>b)</sup> Non riportata in Effisayil 1

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Infezioni*

Durante il periodo di 1 settimana controllato verso placebo nello studio Effisayil 1 sono state riportate infezioni nel 17,1% dei pazienti trattati con spesolimab, rispetto al 5,6% dei pazienti trattati con placebo. Un'infezione grave (infezione delle vie urinarie) è stata segnalata in 1 paziente (2,9%) del gruppo spesolimab e in nessun paziente del gruppo placebo. Le infezioni osservate negli studi clinici con spesolimab sono state generalmente da lievi a moderate, senza un pattern distintivo in termini di agente patogeno o tipo di infezione.

#### *Reazioni in sede di iniezione*

Le reazioni in sede di iniezione includono eritema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione e calore in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata.

#### *Immunogenicità*

Nei pazienti con GPP trattati con spesolimab in Effisayil 1, la formazione di anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA) è stata osservata dopo un periodo mediano di 2,3 settimane. Dopo somministrazione endovenosa di 900 mg di spesolimab, il 24% dei pazienti ha raggiunto un titolo ADA massimo  $> 4\ 000$  ed è risultato positivo per gli anticorpi neutralizzanti entro la fine dello studio (settimane 12-17). La risposta immunogenica è stata apparentemente maggiore nelle donne; la percentuale di pazienti con titolo ADA  $> 4\ 000$  è stata rispettivamente del 30% nelle donne e del 12% negli uomini.

Alcuni pazienti con titoli ADA  $> 4\ 000$  presentavano concentrazioni plasmatiche ridotte di spesolimab; non sono stati osservati effetti evidenti sulla farmacocinetica a titoli ADA  $< 4\ 000$ . Poiché la maggior parte dei pazienti non ha manifestato una successiva nuova riacutizzazione in Effisayil 1, i dati sul ritrattamento di pazienti con ADA ( $n = 4$ ) sono limitati. Attualmente non è noto se vi sia una correlazione tra la presenza di ADA anti-spesolimab e il mantenimento dell'efficacia o le reazioni di ipersensibilità al momento del ritrattamento.

## 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**

La dose massima di spesolimab somministrata negli studi clinici è stata di 1 200 mg. Le reazioni avverse osservate in soggetti che hanno ricevuto dosi singole o ripetute fino a 1 200 mg erano coerenti con il profilo di sicurezza noto di spesolimab.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per l'insorgenza di segni o sintomi di reazioni avverse e di iniziare il trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC22

#### Meccanismo d'azione

Spesolimab è un anticorpo monoclonale umanizzato del tipo immunoglobulina G1 (IgG1) antagonista del recettore IL36R, di cui blocca la segnalazione. Il legame di spesolimab a IL36R impedisce la successiva attivazione di IL36R da parte dei ligandi affini (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e l'attivazione a valle di vie pro-infiammatorie.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento con spesolimab in pazienti con GPP, alla settimana 1 sono stati osservati livelli di proteina C-reattiva (CRP), IL6, citochine mediate da cellule T *helper* (Th1/Th17), marcatori di infiammazione mediata da cheratinociti, mediatori neutrofilici e citochine pro-infiammatorie nel siero e nella cute ridotti rispetto al basale e sono state associate a una riduzione della severità clinica. Tali riduzioni dei biomarcatori sono risultate più marcate all'ultima misurazione della settimana 8 dello studio Effisayil 1.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Effisayil 1 (1368-0013)*

L'efficacia e la sicurezza clinica di spesolimab in pazienti adulti con riacutizzazioni di psoriasi pustolosa generalizzata (GPP), diagnosticata in base ai criteri dell'*European Rare And Severe Psoriasis Expert Network* (ERASPEN) sono state valutate, indipendentemente dallo stato mutazionale di IL36RN, in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (Effisayil 1). Lo studio ha randomizzato pazienti con riacutizzazione di GPP di intensità da moderata a grave, definita come punteggio totale al *Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) (su un *range* che varia da 0 [pelle libera da lesioni] a 4 [lesioni gravi]) di almeno 3 (moderato), presenza di pustole fresche (nuova comparsa o peggioramento delle pustole), sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di almeno 2 (lieve), eritema su almeno il 5% dell'area di superficie corporea e presenza di pustole. Prima della randomizzazione (vedere Tabella 2), i pazienti hanno dovuto interrompere la terapia sistemica e topica per la GPP. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con riacutizzazione di GPP immediatamente pericolosa per la vita o con necessità di trattamento in terapia intensiva.

Tabella 2: Tempo minimo tra l'interruzione dei medicinali soggetti a restrizioni nel trattamento della GPP e la randomizzazione

Durata del periodo di <i>washout</i>	Medicinali o classi di medicinali
2 mesi	adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, prodotti sperimentali per la psoriasi (non biologici)
6 settimane	etanercept
30 giorni	trattamenti immunomodulatori sistemici (ad es. corticosteroidi*, ciclofosfamide), tofacitinib, apremilast; trattamenti sistemici per la psoriasi (ad es. fumarati); fotochemioterapia (ad es. PUVA); granulomonocito aferesi per adsorbimento
7 giorni	fototerapia (ad es. UVA, UVB), trattamenti topici per la psoriasi o qualsiasi altra malattia della pelle (ad es. corticosteroidi topici, analoghi della vitamina D per uso topico, catrame, antralina, retinoidi topici), anakinra

\* Nessuna restrizione per i corticosteroidi per via inalatoria per il trattamento dell'asma o in gocce per uso oculare o auricolare.

L'*endpoint* primario dello studio era la percentuale di pazienti con sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole pari a 0 (indicativo dell'assenza di pustole visibili) alla settimana 1 dopo il trattamento. Il principale *endpoint* secondario dello studio era la percentuale di pazienti con punteggio GPPGA totale di 0 o 1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) alla settimana 1. Per il sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 0, il punteggio GPPGA totale di 0/1 e il GPPASI 75, il metodo dell'imputazione dei *non-responder* è stato utilizzato per gestire l'utilizzo di medicinali di salvataggio (trattamento scelto dallo sperimentatore in caso di peggioramento della malattia), di soccorso (singola dose da 900 mg di spesolimab per via endovenosa) e i dati mancanti.

Un totale di 53 pazienti è stato randomizzato (2:1) a ricevere una dose singola endovenosa da 900 mg di spesolimab (n = 35) o placebo (n = 18). I pazienti di entrambi i bracci di trattamento con persistenza dei sintomi di riacutizzazione alla settimana 1 potevano ricevere una dose singola endovenosa da 900 mg di spesolimab in aperto, con il risultato che 12 pazienti (34%) nel braccio spesolimab hanno ricevuto una seconda dose di spesolimab e 15 pazienti (83%) nel braccio placebo hanno ricevuto una dose di spesolimab il giorno 8. Inoltre, 6 pazienti (4 nel braccio spesolimab; 2 nel braccio placebo) hanno ricevuto un trattamento di soccorso con una dose singola da 900 mg di spesolimab per via endovenosa per una nuova riacutizzazione occorsa dopo il giorno 8.

La popolazione dello studio era composta per il 32% da uomini e per il 68% da donne. L'età media era di 43 anni (*range*: 21-69 anni); il 55% dei pazienti era di etnia caucasica, il 45% asiatica. La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio presentava un sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 3 (43%) o 4 (36%) e i pazienti avevano un punteggio GPPGA totale di 3 (81%) o 4 (19%). Il 24,5% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia biologica per la GPP.

#### Efficacia primaria e secondaria principale

Alla settimana 1, è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella percentuale di pazienti che avevano raggiunto un sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 0 (indicativo dell'assenza di pustole visibili) e un punteggio GPPGA totale di 0 o 1 (pelle libera o quasi libera da lesioni) nel braccio spesolimab rispetto al placebo (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole e punteggio GPPGA totale alla settimana 1

	Placebo	Spesolimab 900 mg e.v.
Numero di pazienti analizzati	18	35
Pazienti che hanno raggiunto un sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Valore p*	0,0004	
Pazienti che hanno raggiunto un punteggio GPPGA totale di 0 o 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Valore p*	0,0118	

GPPGA = *Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; e.v. = per via endovenosa

\*Valore p unilaterale

L'effetto del trattamento è stato osservato per tutti i pazienti, indipendentemente dallo stato mutazionale di IL36RN, sia per l'*endpoint* primario sia per l'*endpoint* secondario principale.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spevigo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della psoriasi pustolosa generalizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### Autorizzazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

È stato sviluppato un modello di farmacocinetica di popolazione basato sui dati raccolti da soggetti sani, pazienti con GPP e pazienti con altre patologie. Dopo una dose singola endovenosa da 900 mg, l' $AUC_{0-\infty}$  (IC 95%) e la  $C_{max}$  (IC 95%) stimate in un tipico paziente GPP ADA-negativo con il modello PK di popolazione erano pari rispettivamente a 4 750 (4 510, 4 970)  $\mu\text{g} \cdot \text{giorno}/\text{mL}$  e 238 (218, 256)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Alcuni pazienti con titoli ADA > 4 000 presentavano concentrazioni plasmatiche ridotte di spesolimab; non sono stati osservati effetti evidenti sulla farmacocinetica a titoli ADA < 4 000 (vedere paragrafo 4.8).

### Distribuzione

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione tipico allo stato stazionario era di 6,4 L.

### Biotrasformazione

La via metabolica di spesolimab non è stata caratterizzata. Si ritiene che spesolimab, in quanto anticorpo IgG1 monoclonale umanizzato, sia degradato in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso le vie cataboliche, in modo simile alle IgG endogene.

### Eliminazione

In base al modello PK di popolazione, nell'intervallo di dosi lineari (0,3-20 mg/kg) la *clearance* di spesolimab (IC 95%) in un paziente GPP ADA-negativo tipico di 70 kg di peso era di 0,184 L/giorno. L'emivita terminale era di 25,5 giorni. La *clearance* di spesolimab era aumentata in alcuni pazienti con titoli ADA > 4 000.

### Linearità/Non linearità

A basse dosi, spesolimab presenta una cinetica caratterizzata da un'elevata affinità di legame al bersaglio (*target-mediated drug disposition*, TMDD) dopo somministrazione di una dose singola endovenosa. A dosi comprese tra 0,01 e 0,3 mg/kg, sia la *clearance* (Cl) sia l'emivita terminale erano dose-dipendenti, mentre l'aumento dell'esposizione sistemica (AUC) era più che dose-proporzionale. La via di eliminazione non lineare era saturata a circa 0,3 mg/kg, poiché l'aumento dell'AUC di spesolimab era grossomodo lineare a dosi comprese tra 0,3 e 20 mg/kg e la Cl e l'emivita terminale erano indipendenti dalla dose.

### Peso corporeo

Le concentrazioni di spesolimab erano inferiori in soggetti con peso corporeo più elevato. L'effetto del peso corporeo sull'esposizione a spesolimab non è ritenuto clinicamente rilevante fino a circa 130 kg. La rilevanza clinica di un peso corporeo superiore a 130 kg non è nota.

### Anziani/sexo/razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e razza non influiscono sulla farmacocinetica di spesolimab.

### Compromissione epatica e renale

In quanto anticorpo monoclonale, non si ritiene che spesolimab sia soggetto ad eliminazione epatica o renale. Non sono stati condotti studi formali sull'effetto della compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di spesolimab.

L'analisi PK di popolazione non ha individuato alcun effetto sull'esposizione sistemica a spesolimab derivante da una compromissione epatica lieve o da una compromissione renale lieve o moderata.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di spesolimab non è stata ancora studiata nei pazienti pediatrici.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute.

### Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Studi preclinici condotti nei topi con un anticorpo surrogato diretto contro il recettore IL36R murino non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale o sulla fertilità.

### Genotossicità

Non sono stati condotti studi di genotossicità con spesolimab.

### Cancerogenicità

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità e mutagenicità con spesolimab.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio acetato triidrato (E262)  
Acido acetico glaciale (E260) (per la regolazione del pH)  
Saccarosio  
Arginina cloridrato  
Polisorbato 20 (E432)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Flaconcino chiuso

3 anni.

#### Dopo l'apertura

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere diluito e somministrato immediatamente dopo l'apertura.

#### Dopo la preparazione dell'infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C-30°C.

Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere usata immediatamente. In caso contrario, le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Nel periodo compreso tra la preparazione e l'inizio della somministrazione, la soluzione per infusione deve essere protetta dalla luce nel rispetto delle procedure standard locali.

### **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.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperature fino a 30°C per un massimo di 24 ore, se conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo l'apertura e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

7,5 mL di concentrato in un flaconcino di vetro (vetro di tipo I) incolore da 10 mL con tappo in gomma rivestito e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica blu.

Confezione da 2 flaconcini.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Questo medicinale è compatibile con set per infusione in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP), polibutadiene e poliuretano (PUR) e filtri in linea a membrane in polietersulfone (PES, neutro e a carica positiva) e poliammide (PA) a carica positiva.

### Istruzioni per la manipolazione

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Se la soluzione appare torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle di grandi dimensioni o colorate, il flaconcino deve essere eliminato.
- Spevigo è solo monouso.
- La soluzione per infusione deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica. Prelevare ed eliminare 15 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da un contenitore da 100 mL e sostituirli lentamente con 15 mL di concentrato sterile di spesolimab (contenuto completo di due flaconcini da 450 mg/7,5 mL). Miscelare delicatamente prima dell'uso. La soluzione per infusione diluita di spesolimab deve essere usata immediatamente.
- Spevigo non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la somministrazione della soluzione per infusione diluita di spesolimab può essere utilizzata una linea endovenosa preesistente, tenendo in considerazione le informazioni sulla compatibilità riportate in precedenza. La linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima e al termine dell'infusione. Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso venoso.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1688/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) 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**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E  
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
GERMANIA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
GERMANIA

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parigi  
FRANCIA

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**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 all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

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 (RMP)**

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).

**E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di spesolimab nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata (GPP), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati finali dello studio 1368-0120, uno studio in aperto sul trattamento delle riacutizzazioni ricorrenti in pazienti adulti con psoriasi pustolosa generalizzata, da condursi secondo un protocollo concordato.	Gennaio 2028

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione  
spesolimab

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

Ogni flaconcino contiene 450 mg di spesolimab in 7,5 mL.

Ogni mL di concentrato per soluzione per infusione contiene 60 mg di spesolimab.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: sodio acetato triidrato (E262), acido acetico glaciale (E260), saccarosio, arginina cloridrato, polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
2 flaconcini da 450 mg/7,5 mL ciascuno

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso dopo diluizione.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA 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.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperature fino a 30°C per un massimo di 24 ore.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**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**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

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

EU/1/22/1688/001

**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 BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI 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**

Spevigo 450 mg concentrato sterile  
spesolimab  
Uso e.v. dopo diluizione

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

7,5 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione spesolimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. 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.

#### **Legga attentamente questo foglio perché contiene importanti informazioni per lei.**

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

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Spevigo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Spevigo
3. Come le verrà somministrato Spevigo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Spevigo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Spevigo e a cosa serve**

##### **Cos'è Spevigo**

Spevigo contiene il principio attivo spesolimab. Spesolimab appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori dell'interleuchina (IL). Questo medicinale agisce bloccando l'attività di IL36R, una proteina che è coinvolta nell'infiammazione.

##### **A cosa serve Spevigo**

Spevigo è usato da solo negli adulti per il trattamento delle riacutizzazioni di una rara malattia infiammatoria della pelle detta psoriasi pustolosa generalizzata (GPP). La riacutizzazione è caratterizzata dall'improvvisa comparsa di dolorose vesciche su vaste aree della pelle. Queste vesciche, dette anche pustole, sono piene di pus. La pelle può arrossarsi, seccarsi, screpolarsi o desquamarsi e può manifestarsi prurito. I pazienti possono anche manifestare segni e sintomi più generali, come febbre, mal di testa, stanchezza estrema o una sensazione di bruciore sulla pelle. Spevigo favorisce la guarigione delle lesioni e riduce i sintomi della GPP che si manifestano durante una riacutizzazione.

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Spevigo**

Il trattamento sarà avviato e avverrà sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con malattie infiammatorie della pelle.

##### **Spevigo non le deve essere somministrato se:**

- è allergico a spesolimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- ha una tubercolosi attiva o altre gravi infezioni (vedere "Avvertenze e precauzioni").

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che le venga somministrato Spevigo se:

- ha un'infezione in corso o presenta un'infezione ricorrente. Febbre, sintomi simil-influenzali, stanchezza o respiro affannoso, tosse persistente, calore, rossore e dolore cutaneo o un'eruzione

- dolorosa con presenza di vesciche possono essere segni e sintomi di un'infezione.
- ha, ha avuto la tubercolosi oppure se è stato a stretto contatto con qualcuno con la tubercolosi.
  - ha ricevuto recentemente o deve ricevere un vaccino. Certi tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati per almeno 16 settimane dopo aver ricevuto Spevigo.
  - manifesta sintomi come una debolezza alle braccia o alle gambe che prima non era presente o intorpidimento (perdita di sensibilità), formicolio o una sensazione di bruciore in qualsiasi parte del corpo. Potrebbero essere segni di una neuropatia periferica (danno dei nervi periferici).

#### Infezioni

Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di infezione dopo che le è stato somministrato Spevigo, vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”.

#### Reazioni allergiche

Richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazione allergica durante il trattamento o dopo che le è stato somministrato questo medicinale. Una reazione allergica può manifestarsi anche alcuni giorni o settimane dopo aver ricevuto Spevigo. Per i segni e sintomi, vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”.

#### **Bambini e adolescenti**

Spevigo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

#### **Altri medicinali e Spevigo**

Informi il medico se:

- sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, incluso qualsiasi altro medicinale per il trattamento della GPP.
- sta per sottoporsi o si è recentemente sottoposto a una vaccinazione. Certi tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati per almeno 16 settimane dopo aver ricevuto Spevigo.

#### **Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Questo perché non si sa in che modo questo medicinale influirà sul bambino.

È dunque preferibile evitare l'uso di Spevigo durante la gravidanza.

Se è in corso una gravidanza, il medicinale deve essere somministrato solo se chiaramente raccomandato dal medico.

##### Allattamento

Non è noto se Spevigo passi nel latte materno. Spevigo può passare nel latte materno nei primi giorni dopo il parto. Deve quindi informare il medico se sta allattando o se intende allattare, in modo da poter decidere insieme a lui se può ricevere Spevigo.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non si prevede che Spevigo alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **Spevigo contiene sodio**

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

### **3. Come le verrà somministrato Spevigo**

La dose raccomandata è di 900 mg (2 flaconcini da 450 mg/7,5 mL).

Il medico o l'infermiere le somministreranno il medicinale mediante un'infusione (flebo) in una vena in un periodo di 90 minuti, fino ad un periodo massimo di 180 minuti nel caso in cui l'infusione venga rallentata o temporaneamente interrotta.

Se i sintomi della riacutizzazione persistono, il medico può decidere di somministrarle una seconda dose di Spevigo una settimana dopo la prima dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

#### **Se le viene somministrato più Spevigo di quanto deve ricevere**

Questo medicinale le sarà somministrato dal medico o dall'infermiere. Se ritiene di aver ricevuto troppo Spevigo, informi subito il medico o l'infermiere.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

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

#### **Richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazione allergica durante il trattamento o dopo che le è stato somministrato questo medicinale.**

Questi possono includere:

- difficoltà a respirare o a deglutire
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- prurito cutaneo intenso, con un'eruzione cutanea rossa o pomfi diversi dai sintomi di GPP
- sensazione di svenimento

Una reazione allergica può manifestarsi anche alcuni giorni o settimane dopo aver ricevuto Spevigo.

**Richieda immediatamente assistenza medica** se sviluppa un'eruzione cutanea estesa che prima non era presente, febbre e/o gonfiore del viso 2-8 settimane dopo aver ricevuto il medicinale. Questi potrebbero essere segni di una reazione allergica (ipersensibilità) ritardata.

#### **Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di infezione.**

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10). Questi possono includere:

- febbre, tosse
- minzione frequente, dolore o bruciore alla minzione o sangue nelle urine, che possono essere sintomi di infezioni delle vie urinarie

Informi il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti altri effetti indesiderati:

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

- rossore, gonfiore, indurimento, calore o dolore nella sede di iniezione

**Comune** (può interessare fino a 1 persona su 10)

- prurito
- sensazione di stanchezza

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico 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 Spevigo**

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flaconcino dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) (vedere le informazioni per gli operatori sanitari riportate alla fine di questo foglio illustrativo).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Spevigo**

- Il principio attivo è spesolimab. Ogni flaconcino contiene 450 mg di spesolimab in 7,5 mL di concentrato per soluzione per infusione.
- Gli altri componenti sono sodio acetato triidrato (E262), acido acetico glaciale (E260) (per la regolazione del pH), saccarosio, arginina cloridrato, polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Spevigo e contenuto della confezione**

Spevigo concentrato per soluzione per infusione è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo-brunastra, fornita in un flaconcino di vetro (vetro di tipo I) incolore da 10 mL con tappo in gomma rivestito e ghiera in alluminio con capsula a strappo in plastica blu.

Ogni confezione contiene due flaconcini.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

### **Produttore**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
Germania

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parigi  
Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim bv  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 28 00

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

**Altre fonti d'informazioni**

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

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**Tracciabilità**

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

**Posologia e modo di somministrazione**

La dose raccomandata è una dose singola da 900 mg (2 flaconcini da 450 mg) somministrata come infusione endovenosa. Spevigo deve essere diluito prima dell'uso. Non deve essere somministrato come *push* o bolo endovenoso.

Se i sintomi della riacutizzazione persistono, può essere somministrata un'ulteriore dose da 900 mg 1 settimana dopo la dose iniziale.

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%), Spevigo è somministrato come infusione endovenosa continua attraverso una linea di infusione dotata di filtro in linea sterile, apirogeno, a basso legame proteico (dimensione dei pori di 0,2 micron) in un periodo di 90 minuti. Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso venoso.

Nel caso in cui l'infusione venga rallentata o temporaneamente interrotta, il tempo totale di infusione (inclusa la durata dell'interruzione) non deve superare i 180 minuti.

**Istruzioni per la manipolazione**

- Il flaconcino deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.
  - Spevigo è una soluzione da incolore a leggermente giallo-brunastra, da limpida a leggermente opalescente.
  - Se la soluzione appare torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle di grandi dimensioni o colorate, il flaconcino deve essere eliminato.

- Spesolimab concentrato sterile è solo monouso.
- La soluzione per infusione deve essere preparata utilizzando una tecnica asettica. Prelevare ed eliminare 15 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da un contenitore da 100 mL e sostituirli lentamente con 15 mL di concentrato sterile di spesolimab (contenuto completo di due flaconcini da 450 mg/7,5 mL). Miscelare delicatamente prima dell'uso. La soluzione per infusione diluita di spesolimab deve essere usata immediatamente.
- Spevigo non deve essere miscelato con altri medicinali. Per la somministrazione della soluzione per infusione diluita di spesolimab può essere utilizzata una linea endovenosa preesistente. La linea deve essere lavata con soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima e al termine dell'infusione. Non devono essere somministrate altre infusioni in parallelo utilizzando lo stesso accesso venoso.
- Spevigo è compatibile con set per infusione in polivinilcloruro (PVC), polietilene (PE), polipropilene (PP), polibutadiene e poliuretano (PUR) e filtri in linea a membrane in polietersulfone (PES, neutro e a carica positiva) e poliammide (PA) a carica positiva.

### **Condizioni di conservazione**

#### Flaconcino chiuso

- Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere tenuto a temperature fino a 30°C per un massimo di 24 ore, se conservato nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

#### Dopo l'apertura

- Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere diluito e somministrato immediatamente dopo l'apertura.

#### Dopo la preparazione dell'infusione

- La stabilità chimica e fisica durante l'uso della soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a 2°C-30°C.
- Dal punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere usata immediatamente. In caso contrario, le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2°C-8°C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. Nel periodo compreso tra la preparazione e l'inizio della somministrazione, la soluzione per infusione deve essere protetta dalla luce nel rispetto delle procedure standard locali.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI RELATIVE AL RILASCIO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE  
IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA  
EUROPEA PER I MEDICINALI**

**Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:**

- **Rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni**

A seguito della valutazione della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia favorevole al fine di raccomandare il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (*European Public Assessment Report, EPAR*).