

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.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino contiene 3 mg di polisorbato 20 (E432).

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 della psoriasi pustolosa generalizzata (*generalised pustular psoriasis*, GPP) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

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.

Il trattamento può essere avviato con un'iniezione sottocutanea con la siringa preriempita per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP (fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spevigo 150 mg e 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita) o con una dose endovenosa di spesolimab per il trattamento di una riacutizzazione di GPP.

Posologia

La dose raccomandata per il trattamento delle riacutizzazioni di GPP negli adulti e negli adolescenti di

età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg è una dose singola da 900 mg (due 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.

Spevigo non è stato studiato in pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg. Sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica, la dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg è una dose singola da 450 mg (un flaconcino da 450 mg) somministrata come infusione endovenosa (vedere paragrafo 5.2). Se i sintomi della riacutizzazione persistono, può essere somministrata un'ulteriore dose da 450 mg (un flaconcino da 450 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).

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale o epatica

Spesolimab non è stato formalmente 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 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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).

In pazienti trattati con spesolimab, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata, incluse reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

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 un'infusione endovenosa o altre reazioni correlate all'infusione, il trattamento deve essere interrotto e deve essere presa in considerazione una terapia medica appropriata (ad es. antistaminici e/o corticosteroidi sistematici). 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 sistemicci) 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 sistemicci) per il trattamento della riacutizzazione.

Ritrattamento

Sono disponibili dati di efficacia e sicurezza molto limitati sul ritrattamento con spesolimab di una successiva nuova riacutizzazione. Nello studio Effisayil 1, cinque pazienti 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.

Per ulteriori informazioni sulle vaccinazioni prima dell'avvio del trattamento per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

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 con effetti noti

Polisorbati

Questo medicinale contiene 3 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 7,5 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Sodio

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. Nei pazienti con 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 concomitante di spesolimab 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 limitati. 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 interrotto prima dell'ultimo trimestre 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 comunemente riportate sono le infezioni (17,1%), con l'infezione delle vie urinarie segnalata come grave in 1 paziente (2,9%) (vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta un elenco delle reazioni avverse segnalate negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio. 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 ^{a)}	Molto comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità ^{b)}	Non nota
<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 ^{c)}
	Stanchezza	Comune

^{a)} Le infezioni riportate più comunemente sono state infezione delle vie urinarie (Comune) e infezione delle vie respiratorie superiori (Molto comune)

^{b)} Dati derivati da studi di estensione in aperto e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio

^{c)} 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. Nello studio Effisayil 1, 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. Durante il periodo controllato verso placebo nello studio Effisayil 2, della durata massima di 48 settimane, sono state riportate infezioni nel 33,3% dei pazienti trattati con Spevigo e nel 33,3% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio Effisayil 2, sono state segnalate infezioni gravi in 3 pazienti (3,2%) del gruppo Spevigo 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.

Ipersensibilità

L'ipersensibilità comprende reazioni sistemiche di ipersensibilità immediata, incluse le reazioni anafilattiche. Reazioni sistemiche di ipersensibilità immediata sono state segnalate in studi di estensione in aperto e successivamente all'immissione in commercio.

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni in sede di iniezione includono eritema, tumefazione, dolore, indurimento, calore, esfoliazione, papule, prurito, eruzione cutanea e orticaria in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili per gli adolescenti sono limitati. 8 pazienti adolescenti con GPP di età compresa tra 14 e 17 anni sono stati arruolati nello studio Effisayil 2 (vedere paragrafo 5.1). Complessivamente, il profilo di sicurezza negli adolescenti trattati con spesolimab (n = 6) è risultato coerente con il profilo di sicurezza negli adulti e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

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 per via endovenosa o sottocutanea. 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 umano dell'interleuchina 36 (IL36R), di cui blocca la segnalazione. Il legame di spesolimab a IL36R impedisce la successiva attivazione di IL36R da parte dei suoi ligandi (IL36 α , β e γ) e l'attivazione a valle di vie pro-infiammatorie.

Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento con spesolimab per via endovenosa 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 stati associati 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 (Effisayil 1)*

Durata del periodo di washout	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 sistematici (ad es. corticosteroidi**, ciclofosfamide), tofacitinib, apremilast; altri trattamenti sistematici per la psoriasi (ad es. fumarati); qualsiasi dispositivo o prodotto sperimentale (ad eccezione di prodotti per la psoriasi), fotochemioterapia (ad es. PUVA); granulo-monocito aferesi per adsorbimento
7 giorni	anakinra

* Nessun avvio del trattamento 1 settimana prima della randomizzazione: 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); nessun avvio del trattamento 2 settimane prima della randomizzazione, nessun aumento della dose nelle 2 settimane precedenti la randomizzazione e interruzione prima della somministrazione della prima dose: metotrexato, ciclosporina, retinoidi.

** 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 e il punteggio GPPGA totale di 0/1, 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 per la riacutizzazione 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 asiatica, il 45% caucasica. 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 (Effisayil 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 <i>p</i> *		0,0004
Pazienti che hanno raggiunto un punteggio GPPGA totale di 0 o 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Valore <i>p</i> *		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.

Effisayil 2 (1368-0027)

L'efficacia e la sicurezza di spesolimab per somministrazione sottocutanea in pazienti adulti e adolescenti con anamnesi di GPP, diagnosticata in base ai criteri ERASPEPEN, indipendentemente dallo stato mutazionale di IL36RN e con almeno due riacutizzazioni di GPP di intensità da moderata a grave in passato, sono state valutate in uno studio randomizzato di fase II b, in doppio cieco, controllato verso placebo (Effisayil 2). Sono stati randomizzati i pazienti che presentavano un punteggio GPPGA totale di 0 o 1 allo screening e alla randomizzazione. Prima o al momento della randomizzazione, i pazienti hanno dovuto interrompere la terapia sistemica e topica per la GPP. Questi pazienti dovevano avere un'anamnesi di riacutizzazione durante il trattamento concomitante per la GPP oppure un'anamnesi di riacutizzazione a seguito della riduzione della dose o dell'interruzione di questi trattamenti concomitanti.

L'*endpoint* primario dello studio era il tempo alla prima riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (definita come sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole ≥ 2 e aumento del punteggio GPPGA totale ≥ 2 rispetto al basale). L'*endpoint* secondario principale dello studio era l'insorgenza di almeno una riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48. Ulteriori *endpoint* secondari alla settimana 48 erano il tempo al primo peggioramento dei punteggi Psoriasis Symptom Scale (PSS) e Dermatology Quality of Life Index (DLQI), definiti come aumento del punteggio totale rispetto al basale di 4 punti.

Un totale di 123 pazienti è stato randomizzato (1:1:1:1) a ricevere uno dei quattro trattamenti (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Bracci di trattamento nello studio Effisayil 2

	Dose di carico	Dosi successive
spesolimab	600 mg per via sottocutanea	300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane
spesolimab	600 mg per via sottocutanea	300 mg per via sottocutanea ogni 12 settimane
spesolimab	300 mg per via sottocutanea	150 mg per via sottocutanea ogni 12 settimane
Placebo	Trattamento sottocutaneo	Trattamento sottocutaneo ogni 4 settimane

La popolazione dello studio era composta per il 38,2% da uomini e per il 61,8% da donne. L'età media era di 40,4 anni (*range*: 14-75 anni), con 8 pazienti (6,5%) adolescenti (2 per braccio di trattamento); il 64,2% dei pazienti era di etnia asiatica e il 35,8% di etnia caucasica. I pazienti inclusi nello studio presentavano un sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 1 (28,5%) o 0 (71,5%), e i pazienti avevano un punteggio GPPGA totale di 1 (86,2%) o 0 (13,8%). Al momento della randomizzazione, il

74,8% dei pazienti era in trattamento con una terapia sistematica per la GPP, che è stata interrotta all'avvio del trattamento randomizzato dello studio.

Sebbene lo studio Effisayil 2 abbia esaminato 3 regimi posologici, il regime posologico raccomandato per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP consiste in una dose di carico sottocutanea da 600 mg di spesolimab seguita da un trattamento sottocutaneo da 300 mg somministrato ogni 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). I risultati riassunti di seguito sono quelli relativi al regime posologico raccomandato.

I pazienti che avevano manifestato una riacutizzazione erano idonei a ricevere, in aperto, fino a due dosi endovenose da 900 mg di spesolimab (vedere paragrafo 4.2). Due pazienti (6,7%) nel braccio spesolimab per la dose raccomandata e 15 pazienti (48,4%) nel braccio placebo hanno ricevuto un trattamento endovenoso per le riacutizzazioni.

Il trattamento con la dose raccomandata di spesolimab ha determinato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di *endpoint* primario e di *endpoint* secondario principale (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Tempo alla prima riacutizzazione di GPP e all'insorgenza di almeno una riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (Effisayil 2)

	Placebo	Dose raccomandata di spesolimab
Numero di pazienti analizzati, N	31	30
Pazienti con riacutizzazioni di GPP, N (%)*	16 (51,6)	3 (10,0)
Hazard ratio (HR)** per il tempo alla prima riacutizzazione vs placebo (IC 95%)		0,16 (0,05; 0,54)
Valore <i>p</i> ***		0,0005
Differenza di rischio per l'insorgenza di riacutizzazione di GPP vs placebo (IC 95%)		-39,0% (-62,1; -15,9)
Valore <i>p</i> ****		0,0013

* Il ricorso al trattamento endovenoso con spesolimab o alla terapia standard prescritta dallo sperimentatore per il trattamento del peggioramento della GPP era considerato come insorgenza di una riacutizzazione di GPP

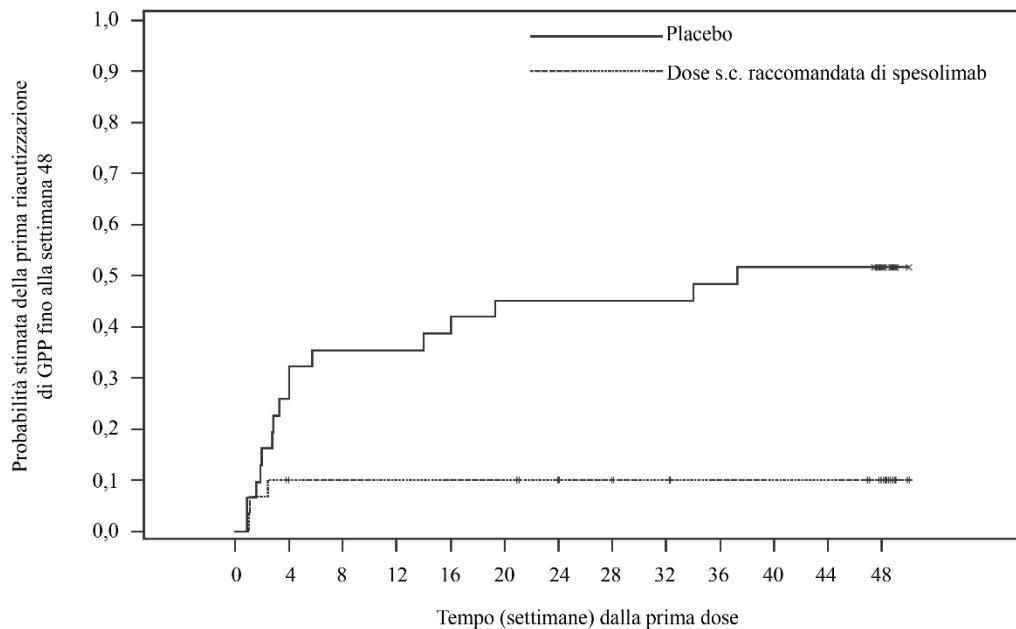
** Modello di regressione di Cox stratificato per l'uso di medicinali sistemicci per la GPP alla randomizzazione

*** Test log-rank stratificato per l'uso di medicinali sistemicci per la GPP alla randomizzazione, valore *p* unilaterale

**** Test Cochran-Mantel-Haenszel con imputazione multipla, stratificato per l'uso di medicinali sistemicci per la GPP alla randomizzazione, valore *p* unilaterale

L'efficacia della dose sottocutanea raccomandata di spesolimab rispetto al placebo è stata osservata poco dopo la randomizzazione e si è mantenuta fino alla settimana 48 (vedere Figura 1).

Figura 1: Tempo alla prima riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (Effisayil 2)



Pazienti a rischio

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	16	15	15	11
Dose s.c. raccomandata di spesolimab	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	18

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

A un paziente adolescente nel braccio placebo è stata somministrata la terapia standard prescritta dallo sperimentatore per il trattamento del peggioramento della GPP; ciò è stato considerato come riacutizzazione di GPP. Nessun paziente adolescente nel braccio di trattamento con la dose raccomandata di spesolimab ha manifestato una riacutizzazione di GPP.

È stata osservata anche la prevenzione del peggioramento della GPP in termini di punteggio PSS e DLQI, dimostrata da un *hazard ratio* di 0,42 per il punteggio PSS (IC 95%: 0,20; 0,91) e di 0,26 per il punteggio DLQI (IC 95%: 0,11; 0,62).

Immunogenicità

Nei pazienti con GPP trattati con spesolimab per via endovenosa in Effisayil 1, il 46% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA). La maggior parte dei soggetti ADA-positivi ha anche sviluppato anticorpi neutralizzanti. In Effisayil 2, dopo somministrazione di dosi sottocutanee multiple di spesolimab il 41% dei pazienti ha sviluppato ADA. La maggior parte dei soggetti ADA-positivi ha anche sviluppato anticorpi neutralizzanti.

La *clearance* di spesolimab aumentava all'aumentare dei titoli ADA.

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 per il trattamento delle riacutizzazioni. Dopo somministrazione sottocutanea di spesolimab in Effisayil 2, non sono stati osservati effetti evidenti della presenza di ADA sull'efficacia o la sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spevigo nella popolazione pediatrica di età inferiore a 12 anni 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) $\mu\text{g}^*\text{giorno}/\text{mL}$ e 238 (218, 256) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dopo una dose di carico sottocutanea da 600 mg di spesolimab seguita da 300 mg di spesolimab per via sottocutanea ogni 4 settimane, la concentrazione minima media (CV%) allo stato stazionario era compresa tra 33,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (37,6%) e 42,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (43,0%).

Assorbimento

Dopo somministrazione di una dose singola sottocutanea di spesolimab in volontari sani, le concentrazioni plasmatiche di picco sono state raggiunte tra 5,5 e 7,0 giorni dopo la somministrazione. Dopo somministrazione sottocutanea nell’addome, la biodisponibilità assoluta è risultata leggermente superiore a dosi più elevate, con valori stimati di 58%, 65% e 72% rispettivamente per 150 mg, 300 mg e 600 mg. Sulla base di dati limitati, la biodisponibilità assoluta dopo una dose sottocutanea da 300 mg di spesolimab nella coscia è risultata dell’85% circa.

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.

Linearità/Non linearità

Spesolimab somministrato per via endovenosa ha dimostrato una farmacocinetica lineare, con aumento dose-proporzionale dell’esposizione nell’intervallo per la dose singola compreso tra 0,3 e 20 mg/kg. Sia la *clearance* (CL) sia l’emivita terminale erano indipendenti dalla dose. Dopo somministrazione di una dose singola sottocutanea, l’esposizione a spesolimab è aumentata in modo leggermente più che proporzionale alla dose nell’intervallo di dosi compreso tra 150 mg e 600 mg a causa di un lieve incremento della biodisponibilità a dosi più elevate.

Peso corporeo

Le concentrazioni di spesolimab erano inferiori in soggetti con peso corporeo più elevato e più elevate in soggetti con peso corporeo inferiore. Spesolimab non è stato studiato in pazienti con GPP di peso

corporeo superiore a 164 kg.

Sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica, la dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg corrisponde alla metà della dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg (vedere paragrafo 4.2).

Si ritiene che l'esposizione nei pazienti di peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg che ricevono il regime posologico ridotto sia paragonabile a quella osservata negli studi sulla GPP.

Anziani/sesso/razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e razza non hanno un effetto clinicamente rilevante 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 sistematica 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 studiata nei pazienti pediatrici di età inferiore a 14 anni. La farmacocinetica plasmatica di spesolimab osservata negli adolescenti è risultata coerente con quella osservata negli adulti.

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 della riproduzione e dello 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, 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:
 - Per la dose raccomandata da 900 mg, 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 (due flaconcini da 450 mg/7,5 mL).
 - Per la dose raccomandata da 450 mg, prelevare ed eliminare 7,5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da un contenitore da 100 mL e sostituirli lentamente con 7,5 mL di concentrato sterile di spesolimab (un flaconcino 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: 09 dicembre 2022

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2024

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>.

▼ 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 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di spesolimab in 1 mL.

Eccipienti con effetti noti

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 0,4 mg di polisorbato 20 (E432).

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 300 mg di spesolimab in 2 mL.

Eccipienti con effetti noti

Ogni siringa preriempita da 2 mL contiene 0,8 mg di polisorbato 20 (E432).

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

Soluzione iniettabile (iniettabile)

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Spevigo è indicato per la prevenzione delle riacutizzazioni della psoriasi pustolosa generalizzata (*generalised pustular psoriasis*, GPP) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.

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.

Il trattamento può essere avviato con un'iniezione sottocutanea con la siringa preriempita per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP o con una dose endovenosa di spesolimab per il trattamento di una riacutizzazione di GPP (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione).

Posologia

La dose raccomandata per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg è una dose di carico sottocutanea da 600 mg (quattro iniezioni da 150 mg o due iniezioni da 300 mg), seguita da 300 mg (due iniezioni da 150 mg o un'iniezione da 300 mg) somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane.

Spevigo non è stato studiato in pazienti di peso corporeo inferiore a 40 kg. Sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica, la dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg è una dose di carico sottocutanea da 300 mg (due iniezioni da 150 mg o un'iniezione da 300 mg), seguita da 150 mg (un'iniezione da 150 mg) somministrati per via sottocutanea ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.2).

I dati clinici sull'uso concomitante di altri trattamenti per la GPP con spesolimab sono limitati. Spesolimab non è raccomandato per l'uso in associazione con altri trattamenti per la GPP ed è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale dei precedenti trattamenti per la GPP all'avvio della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Trattamento delle riacutizzazioni di GPP durante il trattamento sottocutaneo per la prevenzione della GPP

Se un paziente manifesta una riacutizzazione di GPP durante il trattamento sottocutaneo con Spevigo, la riacutizzazione di GPP può essere trattata con Spevigo per via endovenosa (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione).

Avvio o ripresa del trattamento sottocutaneo per la prevenzione della GPP dopo trattamento endovenoso delle riacutizzazioni di GPP

Quattro settimane dopo il trattamento endovenoso con Spevigo, il trattamento sottocutaneo con Spevigo può essere avviato o ripreso. Non è necessaria una dose di carico sottocutanea.

Dose dimenticata

Se si dimentica una dose, questa deve essere somministrata il prima possibile. In seguito, la somministrazione deve essere ripresa alla normale data programmata.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione renale o epatica

Spesolimab non è stato formalmente 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 nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

L'iniezione deve essere somministrata per via sottocutanea nella parte alta delle cosce oppure nell'addome. L'iniezione con la siringa preriempita non deve essere effettuata in aree in cui la cute è sensibile, presenta lividi o eritema, risulta indurita o presenta cicatrici. Qualora siano necessarie più iniezioni una subito dopo l'altra, per ciascuna iniezione deve essere scelta una sede di iniezione diversa, ad almeno 2 cm di distanza dalle altre sedi di iniezione.

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg
La dose di carico sottocutanea da 600 mg (vedere paragrafo Posologia) deve essere somministrata da un operatore sanitario.

Per le successive dosi sottocutanee da 300 mg, se l'operatore sanitario lo ritiene opportuno e dopo un adeguato addestramento sulla tecnica di iniezione sottocutanea, l'iniezione con la siringa preriempita può essere effettuata autonomamente dal paziente o dal suo *caregiver*.

Per una dose completa da 300 mg, è necessario iniettare due siringhe preriempite da 150 mg, una subito dopo l'altra, oppure è necessario iniettare una siringa preriempita da 300 mg.

Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel rispettivo foglio illustrativo.

Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg
Spevigo deve essere somministrato da un operatore sanitario.

Per la dose di carico sottocutanea da 300 mg (vedere paragrafo Posologia), è necessario iniettare due siringhe preriempite da 150 mg, una subito dopo l'altra, oppure è necessario iniettare una siringa preriempita da 300 mg.

Per una successiva dose da 150 mg, è necessario iniettare una siringa preriempita da 150 mg.

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 durante o dopo il trattamento con spesolimab.

Se un paziente in trattamento con iniezioni sottocutanee di Spevigo per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP sviluppa un'infezione attiva clinicamente rilevante, il trattamento con Spevigo deve essere interrotto. Una volta che l'infezione si sia risolta o sia stata trattata in modo adeguato, è possibile prendere in considerazione la ripresa del trattamento.

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. Durante e dopo il trattamento con spesolimab, i pazienti devono essere monitorati per l'insorgenza di segni e sintomi di TB attiva.

Reazioni di ipersensibilità

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

In pazienti trattati con spesolimab, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità immediata, incluse reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.8).

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).

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

Per il trattamento delle riacutizzazioni di GPP, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Spevigo 450 mg concentrato per soluzione per infusione.

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 o con immunosoppressori

La sicurezza e l'efficacia di spesolimab in associazione con gli immunosoppressori, inclusi i biologici, non sono state valutate in modo sistematico. Nello studio clinico sulla prevenzione delle riacutizzazioni di GPP, gli altri trattamenti per la GPP sono stati interrotti prima dell'avvio del trattamento con spesolimab, con un periodo di *washout* per la maggior parte degli altri trattamenti (biologici, altri trattamenti immunomodulanti sistemici), o sono stati interrotti il giorno della randomizzazione (il giorno dell'avvio del trattamento preventivo con spesolimab) (vedere paragrafo 5.1).

Spesolimab non è raccomandato per l'uso in associazione con altri trattamenti per la GPP. Per prevenire il rischio di riacutizzazioni di GPP, è necessario prendere in considerazione una riduzione graduale dei trattamenti precedenti all'avvio della terapia preventiva per la GPP con spesolimab. Se necessario, altri trattamenti per la GPP possono essere usati occasionalmente durante il trattamento (ad es. in caso di peggioramento o successivamente a una riacutizzazione), a discrezione del medico curante.

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 durante e per almeno 16 settimane dopo il trattamento con spesolimab.

Prima di iniziare il trattamento con spesolimab per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP, deve essere considerato il completamento dell'intero programma di vaccinazioni secondo le attuali linee guida.

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 con effetti noti

Polisorbati

Questo medicinale contiene 0,4 mg di polisorbato 20 per ogni siringa preriempita da 1 mL e 0,8 mg di polisorbato 20 in ogni siringa preriempita da 2 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Sodio

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. Nei pazienti con psoriasi pustolosa generalizzata (*generalised pustular psoriasis*, GPP), non ci si attende che spesolimab sia responsabile attivamente di interazioni medicinali mediata 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 concomitante di spesolimab con immunosoppressori (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 limitati. 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 interrotto prima dell’ultimo trimestre 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 comunemente riportate sono le infezioni (33,3%), con infezioni gravi in 3 pazienti (3,2%) (vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 riporta un elenco delle reazioni avverse segnalate negli studi clinici e successivamente all'immissione in commercio. 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 4: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse	Frequenze
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Infezione ^{a)}	Molto comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità ^{b)}	Non nota
<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 ^{c)}
	Stanchezza	Comune

^{a)} Le infezioni riportate più comunemente sono state infezione delle vie urinarie (Comune) e infezione delle vie respiratorie superiori (Molto comune)

^{b)} Dati derivati da studi di estensione in aperto e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio

^{c)} 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. Nello studio Effisayil 1, 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. Durante il periodo controllato verso placebo nello studio Effisayil 2, della durata massima di 48 settimane, sono state riportate infezioni nel 33,3% dei pazienti trattati con Spevigo e nel 33,3% dei pazienti trattati con placebo. Nello studio Effisayil 2, sono state segnalate infezioni gravi in 3 pazienti (3,2%) del gruppo Spevigo 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.

Ipersensibilità

L'ipersensibilità comprende reazioni sistemiche di ipersensibilità immediata, incluse le reazioni anafilattiche. Reazioni sistemiche di ipersensibilità immediata sono state segnalate in studi di estensione in aperto e successivamente all'immissione in commercio.

Reazioni in sede di iniezione

Le reazioni in sede di iniezione includono eritema, tumefazione, dolore, indurimento, calore, esfoliazione, papule, prurito, eruzione cutanea e orticaria in sede di iniezione. Le reazioni in sede di iniezione sono state generalmente di gravità da lieve a moderata.

Popolazione pediatrica

I dati disponibili per gli adolescenti sono limitati. Otto pazienti adolescenti con GPP di età compresa tra 14 e 17 anni sono stati arruolati nello studio Effisayil 2 (vedere paragrafo 5.1). Complessivamente, il profilo di sicurezza negli adolescenti trattati con spesolimab (n = 6) è risultato coerente con il profilo di sicurezza negli adulti e non sono state identificate nuove problematiche di sicurezza.

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 per via endovenosa o sottocutanea. 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 umano dell'interleuchina 36 (IL36R), di cui blocca la segnalazione. Il legame di spesolimab a IL36R impedisce la successiva attivazione di IL36R da parte dei suoi ligandi (IL36 α , β e γ) e l'attivazione a valle di vie pro-infiammatorie.

Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento con spesolimab per via endovenosa 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 stati associati 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 2 (1368-0027)

L'efficacia e la sicurezza di spesolimab per somministrazione sottocutanea in pazienti adulti e adolescenti con anamnesi di GPP, diagnosticata in base ai criteri ERASPen, indipendentemente dallo stato mutazionale di IL36RN e con almeno due riacutizzazioni di GPP di intensità da moderata a grave in passato, sono state valutate in uno studio randomizzato di fase II b, in doppio cieco, controllato verso placebo (Effisayil 2). Sono stati randomizzati i pazienti che presentavano un punteggio GPPGA totale di 0 o 1 allo screening e alla randomizzazione. Prima o al momento della randomizzazione, i pazienti hanno dovuto interrompere la terapia sistemica e topica per la GPP. Questi pazienti dovevano

avere un'anamnesi di riacutizzazione durante il trattamento concomitante per la GPP oppure un'anamnesi di riacutizzazione a seguito della riduzione della dose o dell'interruzione di questi trattamenti concomitanti.

L'*endpoint* primario dello studio era il tempo alla prima riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (definita come sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole ≥ 2 e aumento del punteggio GPPGA totale ≥ 2 rispetto al basale). L'*endpoint* secondario principale dello studio era l'insorgenza di almeno una riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48. Ulteriori *endpoint* secondari alla settimana 48 erano il tempo al primo peggioramento dei punteggi *Psoriasis Symptom Scale* (PSS) e *Dermatology Quality of Life Index* (DLQI), definiti come aumento del punteggio totale rispetto al basale di 4 punti.

Un totale di 123 pazienti è stato randomizzato (1:1:1:1) a ricevere uno dei quattro trattamenti (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Bracci di trattamento nello studio Effisayil 2

	<i>Dose di carico</i>	<i>Dosi successive</i>
spesolimab	600 mg per via sottocutanea	300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane
spesolimab	600 mg per via sottocutanea	300 mg per via sottocutanea ogni 12 settimane
spesolimab	300 mg per via sottocutanea	150 mg per via sottocutanea ogni 12 settimane
Placebo	Trattamento sottocutaneo	Trattamento sottocutaneo ogni 4 settimane

La popolazione dello studio era composta per il 38,2% da uomini e per il 61,8% da donne. L'età media era di 40,4 anni (*range*: 14-75 anni), con 8 pazienti (6,5%) adolescenti (2 per braccio di trattamento); il 64,2% dei pazienti era di etnia asiatica e il 35,8% di etnia caucasica. I pazienti inclusi nello studio presentavano un sottopunteggio GPPGA relativo alle pustole di 1 (28,5%) o 0 (71,5%), e i pazienti avevano un punteggio GPPGA totale di 1 (86,2%) o 0 (13,8%). Al momento della randomizzazione, il 74,8% dei pazienti era in trattamento con una terapia sistemica per la GPP, che è stata interrotta all'avvio del trattamento randomizzato dello studio.

Sebbene lo studio Effisayil 2 abbia esaminato 3 regimi posologici, il regime posologico raccomandato per la prevenzione delle riacutizzazioni di GPP consiste in una dose di carico sottocutanea da 600 mg di spesolimab seguita da un trattamento sottocutaneo da 300 mg somministrato ogni 4 settimane (vedere paragrafo 4.2). I risultati riassunti di seguito sono quelli relativi al regime posologico raccomandato.

I pazienti che avevano manifestato una riacutizzazione erano idonei a ricevere, in aperto, fino a due dosi endovenose da 900 mg di spesolimab (vedere paragrafo 4.2). Due pazienti (6,7%) nel braccio spesolimab per la dose raccomandata e 15 pazienti (48,4%) nel braccio placebo hanno ricevuto un trattamento endovenoso per le riacutizzazioni.

Il trattamento con la dose raccomandata di spesolimab ha determinato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di *endpoint* primario e di *endpoint* secondario principale (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Tempo alla prima riacutizzazione di GPP e all'insorgenza di almeno una riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (Effisayil 2)

	Placebo	Dose raccomandata di spesolimab
Numero di pazienti analizzati, N	31	30
Pazienti con riacutizzazioni di GPP, N (%)*	16 (51,6)	3 (10,0)
Hazard ratio (HR)** per il tempo alla prima riacutizzazione vs placebo (IC 95%)	0,16 (0,05; 0,54)	
Valore p***	0,0005	
Differenza di rischio per l'insorgenza di riacutizzazione di GPP vs placebo (IC 95%)	-39,0% (-62,1; -15,9)	
Valore p****	0,0013	

* Il ricorso al trattamento endovenoso con spesolimab o alla terapia standard prescritta dallo sperimentatore per il trattamento del peggioramento della GPP era considerato come insorgenza di una riacutizzazione di GPP

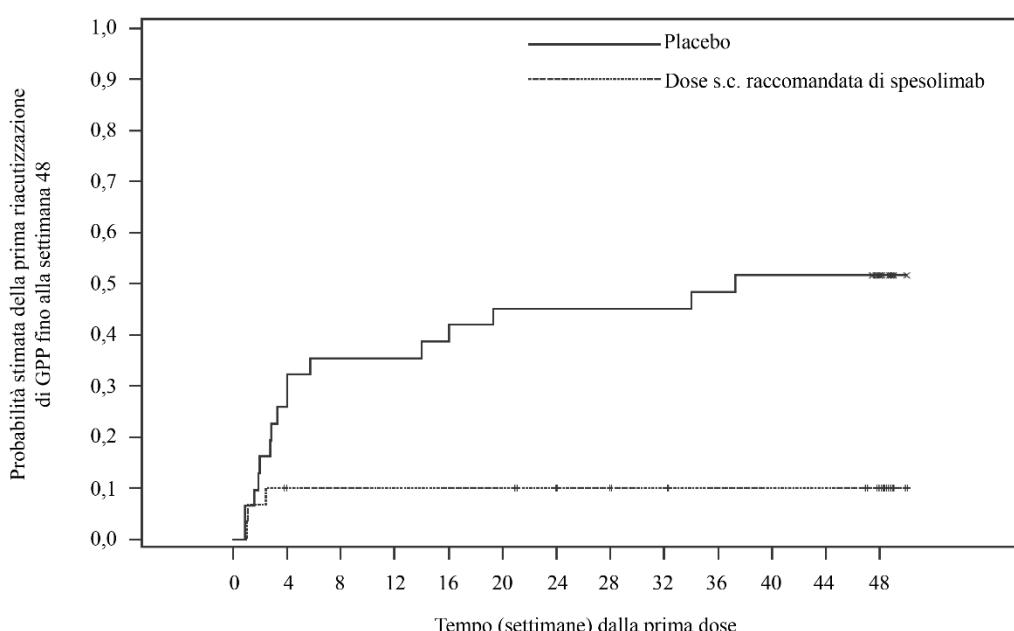
** Modello di regressione di Cox stratificato per l'uso di medicinali sistemicici per la GPP alla randomizzazione

*** Test log-rank stratificato per l'uso di medicinali sistemicici per la GPP alla randomizzazione, valore p unilaterale

**** Test Cochran-Mantel-Haenszel con imputazione multipla, stratificato per l'uso di medicinali sistemicici per la GPP alla randomizzazione, valore p unilaterale

L'efficacia della dose sottocutanea raccomandata di spesolimab rispetto al placebo è stata osservata poco dopo la randomizzazione e si è mantenuta fino alla settimana 48 (vedere Figura 1).

Figura 1: Tempo alla prima riacutizzazione di GPP fino alla settimana 48 (Effisayil 2)



Pazienti a rischio

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	16	15	15	11
Dose s.c. raccomandata di spesolimab	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	18

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

A un paziente adolescente nel braccio placebo è stata somministrata la terapia standard prescritta dallo sperimentatore per il trattamento del peggioramento della GPP; ciò è stato considerato come riacutizzazione di GPP. Nessun paziente adolescente nel braccio di trattamento con la dose raccomandata di spesolimab ha manifestato una riacutizzazione di GPP.

È stata osservata anche la prevenzione del peggioramento della GPP in termini di punteggio PSS e DLQI, dimostrata da un *hazard ratio* di 0,42 per il punteggio PSS (IC 95%: 0,20; 0,91) e di 0,26 per il punteggio DLQI (IC 95%: 0,11; 0,62).

Immunogenicità

Nei pazienti con GPP trattati con spesolimab per via endovenosa in Effisayil 1, il 46% dei pazienti ha sviluppato anticorpi anti-farmaco (*anti-drug antibody*, ADA). La maggior parte dei soggetti ADA-positivi ha anche sviluppato anticorpi neutralizzanti. In Effisayil 2, dopo somministrazione di dosi sottocutanee multiple di spesolimab il 41% dei pazienti ha sviluppato ADA. La maggior parte dei soggetti ADA-positivi ha anche sviluppato anticorpi neutralizzanti.

La *clearance* di spesolimab aumentava all'aumentare dei titoli ADA.

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 per il trattamento delle riacutizzazioni. Dopo somministrazione sottocutanea di spesolimab in Effisayil 2, non sono stati osservati effetti evidenti della presenza di ADA sull'efficacia o la sicurezza.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Spevigo nella popolazione pediatrica di età inferiore a 12 anni per il trattamento della psoriasi pustolosa generalizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

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) $\mu\text{g}^*\text{giorno}/\text{mL}$ e 238 (218, 256) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Dopo una dose di carico sottocutanea da 600 mg di spesolimab seguita da 300 mg di spesolimab per via sottocutanea ogni 4 settimane, la concentrazione minima media (CV%) allo stato stazionario era compresa tra 33,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (37,6%) e 42,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (43,0%).

Assorbimento

Dopo somministrazione di una dose singola sottocutanea di spesolimab in volontari sani, le concentrazioni plasmatiche di picco sono state raggiunte tra 5,5 e 7,0 giorni dopo la somministrazione. Dopo somministrazione sottocutanea nell'addome, la biodisponibilità assoluta è risultata leggermente superiore a dosi più elevate, con valori stimati di 58%, 65% e 72% rispettivamente per 150 mg, 300 mg e 600 mg. Sulla base di dati limitati, la biodisponibilità assoluta dopo una dose sottocutanea da 300 mg di spesolimab nella coscia è risultata dell'85% circa.

Dopo somministrazione sottocutanea di una dose singola da 300 mg di spesolimab nell'addome sotto forma di un'iniezione da 300 mg o di due iniezioni da 150 mg, la biodisponibilità è risultata simile per entrambi i trattamenti.

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.

Linearità/Non linearità

Spesolimab somministrato per via endovenosa ha dimostrato una farmacocinetica lineare, con aumento dose-proporzionale dell'esposizione nell'intervallo per la dose singola compreso tra 0,3 e 20 mg/kg. Sia la *clearance* (CL) sia l'emivita terminale erano indipendenti dalla dose. Dopo somministrazione di una dose singola sottocutanea, l'esposizione a spesolimab è aumentata in modo leggermente più che proporzionale alla dose nell'intervallo di dosi compreso tra 150 mg e 600 mg a causa di un lieve incremento della biodisponibilità a dosi più elevate.

Peso corporeo

Le concentrazioni di spesolimab erano inferiori in soggetti con peso corporeo più elevato, e più elevate in soggetti con peso corporeo inferiore. Spesolimab non è stato studiato in pazienti con GPP di peso corporeo superiore a 164 kg.

Sulla base di modelli e simulazioni di farmacocinetica, la dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg corrisponde alla metà della dose raccomandata negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg (vedere paragrafo 4.2).

Si ritiene che l'esposizione nei pazienti di peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg che ricevono il regime posologico ridotto sia paragonabile a quella osservata negli studi sulla GPP.

Anziani/sesso/razza

Sulla base delle analisi farmacocinetiche di popolazione, età, sesso e razza non hanno un effetto clinicamente rilevante 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 studiata nei pazienti pediatrici di età inferiore a 14 anni. La farmacocinetica plasmatica di spesolimab osservata negli adolescenti è risultata coerente con quella osservata negli adulti.

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 della riproduzione e dello 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

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

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Non congelare. Non usare la siringa preriempita di Spevigo qualora sia stata congelata, anche se è stata scongelata.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'uso, la siringa preriempita da 150 mg può essere tenuta a temperature fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni, se conservata nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. La siringa preriempita da 150 mg deve essere eliminata se è stata tenuta a temperature fino a 25 °C per più di 14 giorni.

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Prima dell'uso, la siringa preriempita da 300 mg può essere tenuta a temperature fino a 30 °C per un massimo di 14 giorni, se conservata nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. La siringa preriempita da 300 mg deve essere eliminata se è stata tenuta a temperature fino a 30 °C per più di 14 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro, assemblata con dispositivo automatico di protezione dell'ago, flangia estesa di appoggio delle dita, asta dello stantuffo e tappo dello stantuffo (gomma butilica rivestita in silicone).

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione da 2 siringhe preriempite.

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Confezione da 1 siringa preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le siringhe preriempite devono essere prelevate dal frigorifero ed estratte dalla scatola 15-30 minuti prima dell'iniezione affinché raggiungano la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Non esporre le siringhe preriempite alla luce solare diretta.

Precauzioni generali speciali

Prima dell'uso, si raccomanda di ispezionare visivamente ciascuna siringa preriempita. La soluzione deve essere da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo-brunastra. La soluzione può contenere qualche particella correlata al prodotto, da traslucida a bianca. Spevigo non deve essere usato se la soluzione è torbida, presenta alterazioni di colore o contiene particelle di grandi dimensioni o colorate.

Non usare se le siringhe preriempite sono cadute o appaiono danneggiate.

Non rimuovere il cappuccio fino al momento dell'iniezione.

Ogni siringa preriempita è solo monouso.

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

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/22/1688/002

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/22/1688/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2022

Data del rinnovo più recente: 14 novembre 2024

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(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:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di spesolimab nel trattamento delle riacutizzazioni in pazienti adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni 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

Infusione 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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
spesolimab

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

Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di spesolimab in 1 mL.

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

Soluzione iniettabile
2 siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Esclusivamente monouso.
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, Spevigo può essere tenuto a temperature fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni.
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/1/22/1688/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Spevigo 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

VASSOIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

8. DATA DI SCADENZA

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

19. ALTRO – STAMPA SUL VASSOIO

Iniezione 1

Iniezione 2

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

ETICHETTA DELLA SIRINGA

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

Spevigo 150 mg iniettabile

spesolimab

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA – CONFEZIONE DA 1 SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
spesolimab

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

Una siringa preriempita contiene 300 mg di spesolimab in 2 mL.

Ogni mL di soluzione iniettabile contiene 150 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

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Esclusivamente monouso.
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, Spevigo può essere tenuto a temperature fino a 30 °C per un massimo di 14 giorni.
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/1/22/1688/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

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

Spevigo 300 mg

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 DELLA SIRINGA

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

Spevigo 300 mg iniettabile

spesolimab

s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 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 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.

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 e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni 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 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 veschie 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 di età inferiore a 12 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 chieda 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 polisorbato

Questo medicinale contiene 3 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino da 7,5 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

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 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg è di 900 mg (due flaconcini da 450 mg).

La dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra 30 e meno di 40 kg è di 450 mg (un flaconcino da 450 mg).

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:

- respirazione o deglutizione difficoltose
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- sensazione di intenso prurito cutaneo, 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.
Questi possono includere:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10).

- febbre, tosse

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- minzione frequente, dolore o bruciore durante la 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 manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- rossore, gonfiore, indurimento, calore, dolore, esfoliazione della pelle, piccoli ponfi duri sulla pelle, sensazione di prurito, eruzione cutanea o orticaria in sede di iniezione

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- sensazione di prurito
- sensazione di stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica

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

Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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 A.E.
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 ehf.
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 B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
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 Bucureşti
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

Κόπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

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, <https://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 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg 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.

La dose raccomandata negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra ≥ 30 e < 40 kg è una dose singola da 450 mg (1 flaconcino da 450 mg) somministrata come infusione endovenosa. Se i sintomi della riacutizzazione persistono, può essere somministrata un’ulteriore dose da 450 mg 1 settimana dopo la dose iniziale.

Spevigo deve essere diluito prima dell’uso. Non deve essere somministrato come *push* o bolo endovenoso.

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 aseptica:
 - Per la dose raccomandata da 900 mg, 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 (due flaconcini da 450 mg/7,5 mL).
 - Per la dose raccomandata da 450 mg, prelevare ed eliminare 7,5 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) da un contenitore da 100 mL e sostituirli lentamente con 7,5 mL di concentrato sterile di spesolimab (un flaconcino 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 aseptiche 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.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita spesolimab

▼ 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.

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 di usare Spevigo
3. Come usare 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 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per la prevenzione 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 elimina le pustole e le altre manifestazioni sulla pelle e può così aiutare a ridurre i segni e i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Spevigo

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

Non usi Spevigo 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 e durante l'uso di 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 la somministrazione di Spevigo. Il medico controllerà se ha bisogno di qualsiasi vaccinazione prima di iniziare a usare 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).

È importante registrare il numero di lotto della confezione di Spevigo.

Ogni volta che riceve una nuova confezione di Spevigo, prenda nota della data e del numero di lotto (che si trova sulla confezione dopo "Lotto/Lot") e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

Infezioni

Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di infezione durante l'uso di 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 l'uso di questo medicinale o dopo averlo usato. Una reazione allergica può manifestarsi anche alcuni giorni o settimane dopo aver iniziato a usare Spevigo. Per i segni e sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

Spevigo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 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.
- 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.

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima e durante l'uso di Spevigo.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare 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 usare 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 polisorbato

Questo medicinale contiene 0,4 mg di polisorbato 20 per ogni siringa preriempita da 1 mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Spevigo contiene sodio

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

3. Come usare Spevigo

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

Quanto Spevigo usare

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg

	Quanto?	Quando?
1^a dose	600 mg (quattro iniezioni da 150 mg)	Quando glielo dice il medico
Dosi successive	300 mg (due iniezioni da 150 mg)	Ogni 4 settimane a partire da dopo la 1 ^a dose

La prima dose deve esserne somministrata dal medico o dall’infermiere.

Lei, insieme al medico o all’infermiere, potrà decidere se può auto-somministrarsi questo medicinale. Non si auto-somministri il medicinale a meno che il medico o l’infermiere non le abbiano spiegato come farlo. Anche la persona che la assiste può effettuare le iniezioni, dopo essere stata addestrata a farlo.

Prima di auto-iniettarsi Spevigo, legga le “Istruzioni per l’uso” alla fine di questo foglio illustrativo.

Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra 30 e meno di 40 kg

	Quanto?	Quando?
1^a dose	300 mg (due iniezioni da 150 mg)	Quando glielo dice il medico
Dosi successive	150 mg (un’ iniezione da 150 mg)	Ogni 4 settimane a partire da dopo la 1 ^a dose

Spevigo deve esserne somministrato dal medico o dall’infermiere.

Se usa più Spevigo di quanto deve

Se ha usato più Spevigo di quanto deve o se la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, si rivolga al medico.

Se dimentica di usare Spevigo

Se dimentica di usare Spevigo, inietti una dose non appena se ne ricorda. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Se interrompe il trattamento con Spevigo

Non interrompa l’uso di Spevigo senza parlarne prima con il medico. Se interrompe il trattamento, i sintomi possono ricomparire o potrebbe manifestare una riacutizzazione.

Se ha qualsiasi dubbio 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 sebbene non tutte le persone li manifestino.

Richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazione allergica durante l'uso o dopo aver usato questo medicinale. Questi possono includere:

- respirazione o deglutizione difficoltose
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- sensazione di intenso prurito cutaneo, 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 usato 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 usato 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. Questi possono includere:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- febbre, tosse

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- minzione frequente, dolore o bruciore durante la 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 manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- rossore, gonfiore, indurimento, calore, dolore, esfoliazione della pelle, piccoli ponfi duri sulla pelle, sensazione di prurito, eruzione cutanea o orticaria in sede di iniezione

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- sensazione di prurito
- sensazione di stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica

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 sulla siringa preriempita 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). **Non** congelare. **Non** usare Spevigo se è stato congelato, anche se è stato scongelato.

Se necessario, Spevigo può essere conservato a temperature fino a 25 °C per un massimo di 14 giorni. Elimini Spevigo se è stato tenuto a temperature fino a 25 °C per più di 14 giorni.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se il liquido è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni o colorate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. 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 Spevigo

- Il principio attivo è spesolimab. Ogni siringa preriempita contiene 150 mg di spesolimab in 1 mL di soluzione.
- 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 soluzione iniettabile è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo-brunastra, in siringa preriempita con dispositivo di sicurezza. Il liquido può contenere piccole particelle bianche o trasparenti. Ogni siringa preriempita contiene 150 mg in 1 mL di soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 2 siringhe preriempite.

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

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

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

България
Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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 filial
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 ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

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 B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tel: +47 66 76 13 00

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

Polksa
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 Bucureşti
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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB

Tηλ: +30 2 10 89 06 300

Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso

Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Spevigo se la dose prescritta per lei o il suo bambino richiede **2 siringhe preriempite di Spevigo 150 mg**.

Familiarizzare con Spevigo

La siringa preriempita contiene il principio attivo spesolimab in soluzione per iniezione sottocutanea che consente la somministrazione di una dose fissa di spesolimab.

Prima di iniziare a usare questo medicinale su di sé o sul suo bambino, si assicuri di ricevere l'addestramento del caso dal medico o dall'infermiere. Quindi legga il foglio illustrativo e queste istruzioni per l'uso per assicurarsi di somministrare la dose corretta. Se ha problemi di vista ed è ipovedente, deve essere aiutato dalla persona che la assiste adeguatamente addestrata.

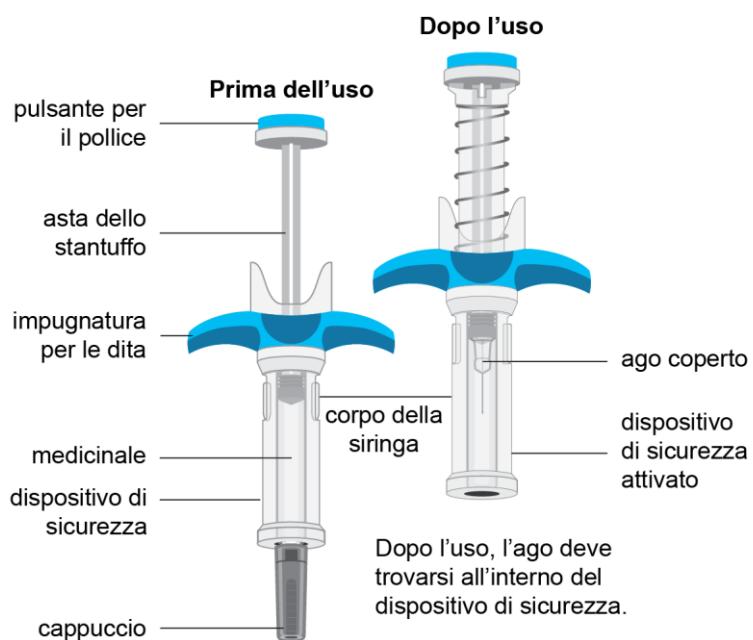
Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Spevigo è monouso. **Non riutilizzi** la siringa preriempita.

Descrizione dell'aspetto della siringa preriempita di Spevigo

Spevigo è una siringa preriempita dotata di un dispositivo di sicurezza. Dopo l'iniezione, l'ago si ritrae nel dispositivo di sicurezza.

La figura seguente mostra Spevigo prima e dopo l'uso, con il dispositivo di sicurezza attivato.



Il medico ha prescritto a lei o al suo bambino una dose di Spevigo che richiede due iniezioni per somministrare una dose completa. Per somministrare la dose completa, deve iniettare il contenuto di entrambe le siringhe preriempite che troverà nella scatola.

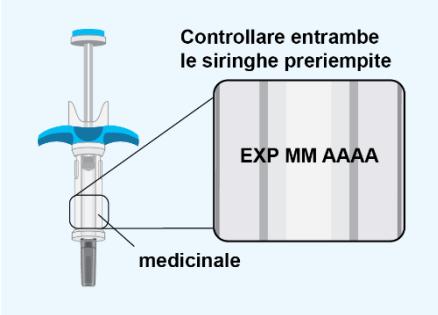
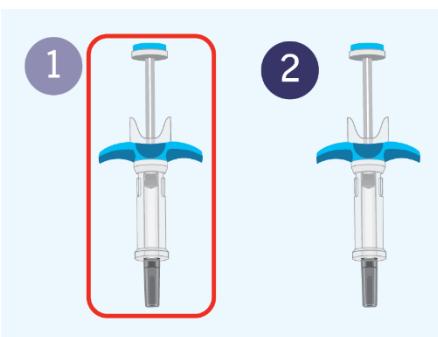
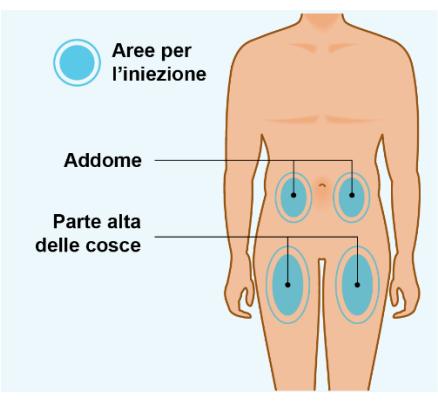
Informazioni importanti da conoscere prima di iniettare Spevigo

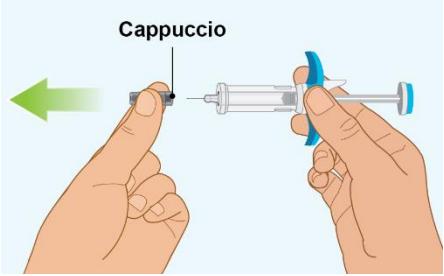
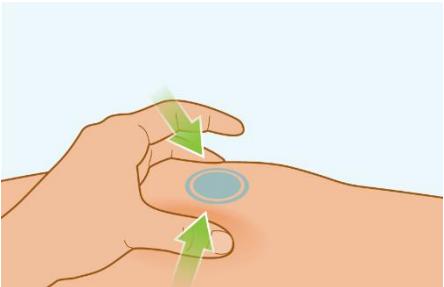
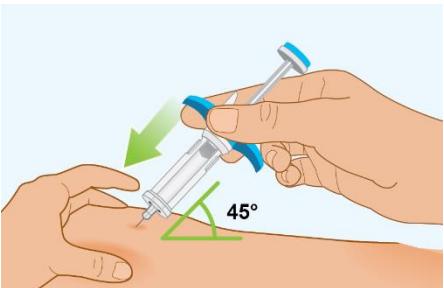
- **Non** usi la siringa preriempita fino a quando non le sarà stato mostrato il modo corretto di effettuare l'iniezione e fino a quando non avrà letto e compreso queste istruzioni per l'uso.
- Esamini la scatola contenente il prodotto per assicurarsi di avere a disposizione il medicinale corretto e il giusto numero di siringhe preriempite per la dose prescritta a lei o al suo bambino e per verificare l'eventuale presenza di danni e la data di scadenza.

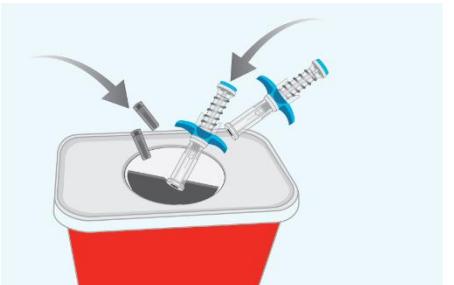
- **Non** rimuova il cappuccio finché non è pronto per l'iniezione.
- **Non** usi Spevigo:
 - se il liquido è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni.
 - se la **data di scadenza (EXP)** è passata.
 - se le siringhe preriempite sono cadute o appaiono danneggiate.
- È importante registrare il numero di lotto della confezione di Spevigo. Ogni volta che riceve una nuova confezione di Spevigo, prenda nota della data e del numero di lotto (che si trova sulla confezione dopo "Lotto/Lot") e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.
- Inietti Spevigo sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nella parte alta delle cosce oppure nella zona dello stomaco (addome). **Non** inietti Spevigo in nessun'altra area del corpo.
- Se ha qualsiasi problema con l'iniezione, **non** ripeta i passaggi per l'iniezione con la siringa preriempita di Spevigo. Chiama il medico per richiedere assistenza.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Segua i passaggi descritti qui sotto quando usa Spevigo

PASSAGGIO 1	Preparazione dei materiali
 2 siringhe preriempite di Spevigo  2 batuffoli di cotone o garze (non inclusi)  2 salviettine imbevute di alcool (non incluse)  1 contenitore per rifiuti taglienti (non incluso)	<ul style="list-style-type: none"> • Prelevare la confezione di Spevigo dal frigorifero ed estrarre le siringhe preriempite dalla scatola. • Preparare i materiali elencati a sinistra e disporli su una superficie di lavoro piana e pulita, in un'area ben illuminata. • Se non si hanno a disposizione tutti i materiali elencati, contattare il farmacista. • Per lo smaltimento, vedere il passaggio 10: "Smaltimento delle siringhe preriempite usate e dei cappucci usati."
PASSAGGIO 2	Preparazione all'iniezione di Spevigo
 Portare il medicinale a temperatura ambiente  Lavarsi le mani	<ul style="list-style-type: none"> • Attendere 15-30 minuti affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente, per evitare fastidio durante l'iniezione. Non tentare di accelerare il processo di riscaldamento in alcun modo, ad esempio usando un microonde o mettendo la siringa nell'acqua calda. • Non esporre le siringhe preriempite alla luce solare diretta. • Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone, poi asciugarle.

PASSAGGIO 3	Ispezione delle siringhe preriempite
	<p>A questo punto, controllare entrambe le siringhe preriempite:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllare che il nome del medicinale e la dose riportati sulle siringhe preriempite corrispondano alla sua prescrizione o a quella del bambino. • Controllare la data di scadenza (EXP) su entrambe le siringhe preriempite. Non usare le siringhe preriempite se la data di scadenza è passata. • Controllare che nessuna delle due siringhe preriempite presenti danni, crepe o perdite. Non usare le siringhe preriempite se uno qualsiasi dei loro componenti è rotto, incrinato o presenta perdite. • Assicurarsi che il medicinale in entrambe le siringhe preriempite sia da incolore a leggermente giallo. Può contenere piccole particelle bianche o trasparenti. Non usare il medicinale se è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni. • È normale vedere delle bolle d'aria, non devono essere eliminate. • Non usare le siringhe preriempite di Spevigo se sono cadute.
Preparazione alla prima iniezione	
	<p>Prepararsi alla prima delle due iniezioni.</p> <p>Si ricorda che i passaggi seguenti dovranno essere ripetuti con la seconda siringa preriempita subito dopo la prima iniezione.</p> <p>Per una dose completa sono necessarie due iniezioni.</p>
PASSAGGIO 4	Scelta della sede di iniezione
	<p>Scegliere una sede di iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • È possibile usare una di queste aree: <ul style="list-style-type: none"> ○ parte alta delle cosce oppure ○ zona dello stomaco (addome), ad eccezione della zona di 5 cm attorno all'ombelico. • Scegliere una sede di iniezione diversa per ogni iniezione, ad almeno 2 cm di distanza dalla sede di iniezione precedente. • Non effettuare l'iniezione in un'area vicina alla vita o all'ombelico. • Non effettuare l'iniezione in aree dove la cute è sensibile, arrossata, indurita, con lividi o cicatrici. • Non effettuare l'iniezione attraverso i vestiti.

PASSAGGIO 5	Pulizia della sede di iniezione
	<ul style="list-style-type: none"> • Pulire la sede di iniezione con una salviettina imbevuta di alcool e lasciare asciugare all'aria. • Non toccare nuovamente quest'area prima dell'iniezione. • Non sventolare o soffiare sull'area pulita.
PASSAGGIO 6	Rimozione del cappuccio
	<ul style="list-style-type: none"> • Con una mano, afferrare la siringa preriempita dall'impugnatura per le dita. Con l'altra mano, rimuovere il cappuccio. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Non tirare o afferrare l'asta dello stantuffo. ◦ Non ruotare il cappuccio. Ruotare il cappuccio potrebbe danneggiare l'ago. ◦ Non usare la siringa preriempita se l'ago è piegato o danneggiato. Se accidentalmente l'ago si dovesse piegare, non tentare di raddrizzarlo. • Mettere da parte il cappuccio. • Usare immediatamente dopo aver rimosso il cappuccio. <ul style="list-style-type: none"> ◦ Non tentare di rimettere il cappuccio sull'ago. Farlo potrebbe causare una lesione da puntura da ago. ◦ Non toccare l'ago e far sì che l'ago non entri in contatto con nulla prima dell'iniezione.
PASSAGGIO 7	Preparazione della plica di pelle
	<ul style="list-style-type: none"> • Sollevare delicatamente una plica di pelle pulita attorno alla sede di iniezione e tenerla saldamente. • Tenere la pelle sollevata durante tutta l'iniezione. L'iniezione andrà effettuata nella plica di pelle. • Non rilasciare la pelle fino a quando l'ago non sarà stato estratto dalla pelle al termine dell'iniezione.
PASSAGGIO 8	Prima dell'iniezione, rivedere i passaggi A, B e C per apprendere la tecnica di iniezione corretta
Importante: non muovere la siringa preriempita quando si inserisce l'ago nella pelle, durante l'iniezione o al momento di rimuovere l'ago dalla pelle.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tenere la siringa preriempita dall'impugnatura blu per le dita. Evitare di toccare il pulsante blu per il pollice. • Con un movimento rapido, come se si stesse lanciando una freccetta, inserire l'ago nella plica di pelle a un'angolazione di circa 45 gradi. • Non muovere l'ago durante l'inserimento o l'iniezione.

A Inserimento dell'ago	 <p>Per iniettare Spevigo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Usando il pollice, premere lentamente sul pulsante blu per il pollice e spingere l'asta dello stantuffo nel corpo della siringa. Continuare a esercitare pressione sul pulsante blu per il pollice fino a quando l'asta dello stantuffo non sarà arrivata fino in fondo. Assicurarsi che il pulsante blu per il pollice non possa essere premuto più a fondo, in modo da attivare il dispositivo di sicurezza integrato.
B Iniezione del medicinale	 <ul style="list-style-type: none"> Togliere lentamente il pollice dal pulsante blu per il pollice per rimuovere l'ago dalla pelle e farlo rientrare nel dispositivo di sicurezza. <ul style="list-style-type: none"> Verificare che il pulsante per il pollice scatti indietro, e che l'ago sia rientrato nel dispositivo di sicurezza. Se l'ago non è rientrato nel dispositivo di sicurezza, chiamare il medico. È possibile che non sia stata somministrata la dose completa. In caso di sanguinamento, premere sul punto con un batuffolo di cotone o una garza per alcuni secondi. Non strofinare la sede di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto.
C Verifica del completamento dell'iniezione	
PASSAGGIO 9	<p>Seconda iniezione</p> <ul style="list-style-type: none"> Scegliere una sede di iniezione diversa. La nuova sede di iniezione deve essere ad almeno 2 cm di distanza dalla sede di iniezione precedente. Prendere la seconda siringa preriempita. Ripetere subito i passaggi da 4 a 8. Quindi andare al passaggio 10. <p>Importante: per somministrare la dose completa, occorre iniettare il contenuto di entrambe le siringhe preriempite di Spevigo.</p>
PASSAGGIO 10	<p>Smaltimento delle siringhe preriempite usate e dei cappucci usati</p>  <ul style="list-style-type: none"> Gettare le siringhe preriempite usate e i cappucci usati in un contenitore per rifiuti taglienti subito dopo l'uso. Non gettare le siringhe preriempite nei rifiuti domestici. Il medico, il farmacista o l'infermiere spiegheranno come restituire il contenitore per rifiuti taglienti una volta pieno. Non riutilizzare le siringhe preriempite. <p>Importante: tenere sempre il contenitore per rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.</p>

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita spesolimab

▼ 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.

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 di usare Spevigo
3. Come usare 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 negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per la prevenzione 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 elimina le pustole e le altre manifestazioni sulla pelle e può così aiutare a ridurre i segni e i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Spevigo

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

Non usi Spevigo 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 e durante l'uso di 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 la somministrazione di Spevigo. Il medico controllerà se ha bisogno di qualsiasi vaccinazione prima di iniziare a usare 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).

È importante registrare il numero di lotto della confezione di Spevigo.

Ogni volta che riceve una nuova confezione di Spevigo, prenda nota della data e del numero di lotto (che si trova sulla confezione dopo "Lotto/Lot") e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.

Infezioni

Informi il medico il prima possibile se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di infezione durante l'uso di 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 l'uso di questo medicinale o dopo averlo usato. Una reazione allergica può manifestarsi anche alcuni giorni o settimane dopo aver iniziato a usare Spevigo. Per i segni e sintomi, vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati".

Bambini e adolescenti

Spevigo non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 12 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.
- 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.

Se ha dubbi, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima e durante l'uso di Spevigo.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico prima di usare 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 usare 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 polisorbato

Questo medicinale contiene 0,8 mg di polisorbato 20 per ogni siringa preriempita da 2 mL.

I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Spevigo contiene sodio

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

3. Come usare Spevigo

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulta il medico o il farmacista.

Quanto Spevigo usare

Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo pari o superiore a 40 kg

	Quanto?	Quando?
1^a dose	600 mg (due iniezioni da 300 mg)	Quando glielo dice il medico
Dosi successive	300 mg (un’ iniezione da 300 mg)	Ogni 4 settimane a partire da dopo la 1 ^a dose

La prima dose deve esserne somministrata dal medico o dall’infermiere.

Lei, insieme al medico o all’infermiere, potrà decidere se può auto-somministrarsi questo medicinale. Non si auto-somministri il medicinale a meno che il medico o l’infermiere non le abbiano spiegato come farlo. Anche la persona che la assiste può effettuare le iniezioni, dopo essere stata addestrata a farlo.

Prima di auto-iniettarsi Spevigo, legga le “Istruzioni per l’uso” alla fine di questo foglio illustrativo.

Adolescenti di età pari o superiore a 12 anni e peso corporeo compreso tra 30 e meno di 40 kg

	Quanto?	Quando?
1^a dose	300 mg (un’ iniezione da 300 mg)	Quando glielo dice il medico
Dosi successive	150 mg*	Fare riferimento al foglio illustrativo di Spevigo 150 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita.

* È disponibile un altro dosaggio farmaceutico per la somministrazione della dose da 150 mg.

Spevigo deve esserne somministrato dal medico o dall’infermiere.

Se usa più Spevigo di quanto deve

Se ha usato più Spevigo di quanto deve o se la dose le è stata somministrata prima di quando prescritto, si rivolga al medico.

Se dimentica di usare Spevigo

Se dimentica di usare Spevigo, inietti una dose non appena se ne ricorda. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Se interrompe il trattamento con Spevigo

Non interrompa l’uso di Spevigo senza parlarne prima con il medico. Se interrompe il trattamento, i

sintomi possono ricomparire o potrebbe manifestare una riacutizzazione.

Se ha qualsiasi dubbio 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 sebbene non tutte le persone li manifestino.

Richieda immediatamente assistenza medica se nota la comparsa di qualsiasi segno o sintomo di reazione allergica durante l'uso o dopo aver usato questo medicinale. Questi possono includere:

- respirazione o deglutizione difficoltose
- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola
- sensazione di intenso prurito cutaneo, 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 usato 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 usato 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. Questi possono includere:

Molto comune (può manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- febbre, tosse

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- minzione frequente, dolore o bruciore durante la 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 manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- rossore, gonfiore, indurimento, calore, dolore, esfoliazione della pelle, piccoli ponfi duri sulla pelle, sensazione di prurito, eruzione cutanea o orticaria in sede di iniezione

Comune (può manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- sensazione di prurito
- sensazione di stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- reazione allergica

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 sulla siringa preriempita 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). **Non** congelare. **Non** usare Spevigo se è stato congelato, anche se è stato scongelato.

Se necessario, Spevigo può essere conservato a temperature fino a 30 °C per un massimo di 14 giorni. Elimini Spevigo se è stato tenuto a temperature fino a 30 °C per più di 14 giorni.

Conservare la siringa preriempita di Spevigo nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se il liquido è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni o colorate.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. 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 Spevigo

- Il principio attivo è spesolimab. Ogni siringa preriempita contiene 300 mg di spesolimab in 2 mL di soluzione.
- 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 soluzione iniettabile è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallo-brunastra, in siringa preriempita con dispositivo di sicurezza. Il liquido può contenere piccole particelle bianche o trasparenti. Ogni siringa preriempita contiene 300 mg in 2 mL di soluzione iniettabile.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita.

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

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
Бъорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Tel.: +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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.

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 B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

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

Polksa
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 Bucureşti
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

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky

Tel: +39 02 5355 1

Puh/Tel: +358 10 3102 800

Kύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

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

Istruzioni per l'uso

Spevigo 300 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Spevigo se la dose prescritta per lei o il suo bambino richiede **1 siringa preriempita di Spevigo 300 mg**.

Familiarizzare con Spevigo

La siringa preriempita contiene il principio attivo spesolimab in soluzione per iniezione sottocutanea che consente la somministrazione di una dose fissa di spesolimab.

Prima di iniziare a usare questo medicinale su di sé o sul suo bambino, si assicuri di ricevere l'addestramento del caso dal medico o dall'infermiere. Quindi legga il foglio illustrativo e queste istruzioni per l'uso per assicurarsi di somministrare la dose corretta. Se ha problemi di vista ed è ipovedente, deve essere aiutato dalla persona che la assiste adeguatamente addestrata.

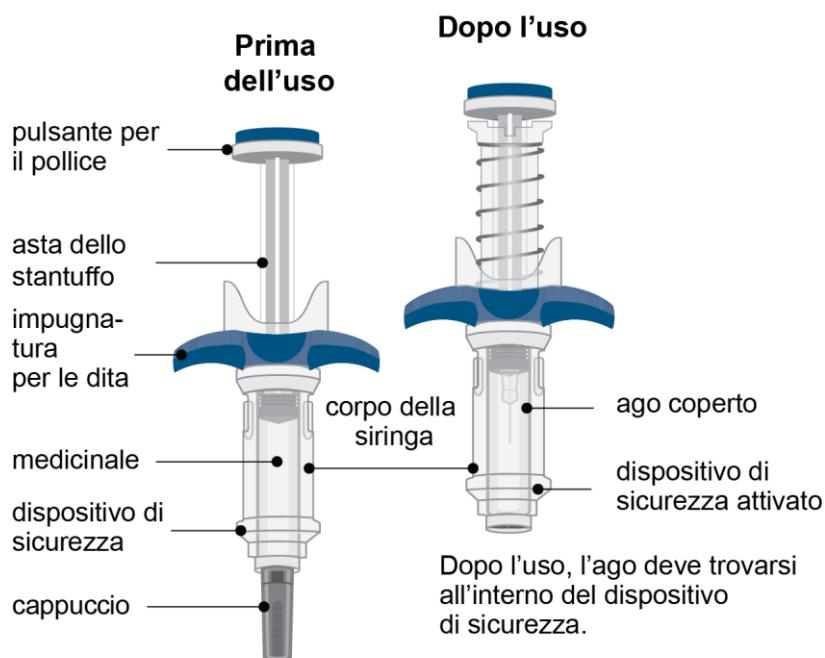
Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Spevigo è monouso. **Non riutilizzi** la siringa preriempita.

Descrizione dell'aspetto della siringa preriempita di Spevigo

Spevigo è una siringa preriempita dotata di un dispositivo di sicurezza. Dopo l'iniezione, l'ago si ritrae nel dispositivo di sicurezza.

La figura seguente mostra Spevigo prima e dopo l'uso, con il dispositivo di sicurezza attivato.



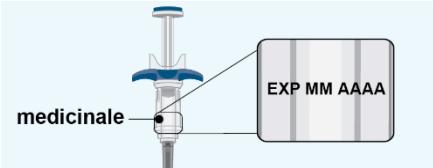
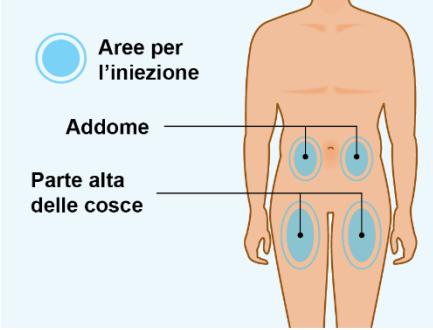
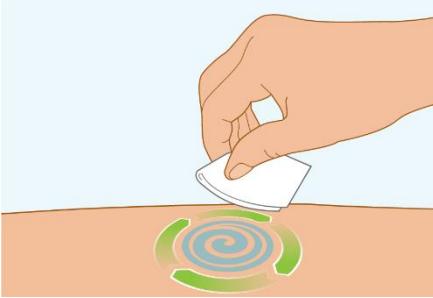
Informazioni importanti da conoscere prima di iniettare Spevigo

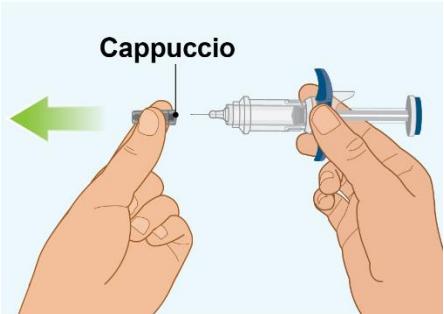
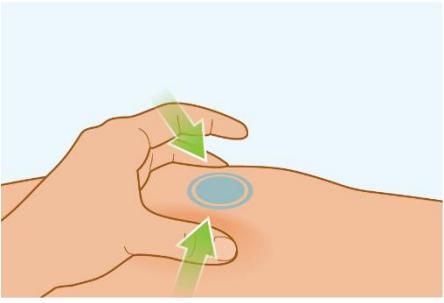
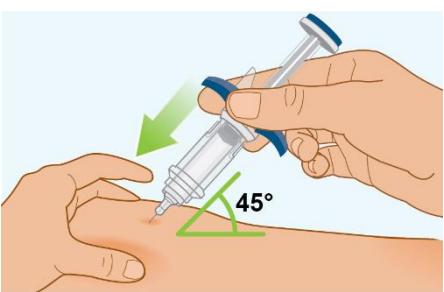
- **Non** usi la siringa preriempita fino a quando non le sarà stato mostrato il modo corretto di effettuare l'iniezione e fino a quando non avrà letto e compreso queste istruzioni per l'uso.
- Esamini la scatola contenente il prodotto per assicurarsi di avere a disposizione il medicinale corretto e il giusto numero di siringhe preriempite per la dose prescritta a lei o al suo bambino e per verificare l'eventuale presenza di danni e la data di scadenza.
- **Non** rimuova il cappuccio finché non è pronto per l'iniezione.

- **Non usi Spevigo**
 - se il liquido è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni.
 - se la **data di scadenza (EXP)** è passata.
 - se la siringa preriempita è caduta o appare danneggiata.
- È importante registrare il numero di lotto della confezione di Spevigo. Ogni volta che riceve una nuova confezione di Spevigo, prenda nota della data e del numero di lotto (che si trova sulla confezione dopo “Lotto/Lot”) e conservi queste informazioni in un luogo sicuro.
- Inietti Spevigo sotto la pelle (iniezione sottocutanea) nella parte alta delle cosce oppure nella zona dello stomaco (addome). **Non** inietti Spevigo in nessun’altra area del corpo.
- Se ha qualsiasi problema con l’iniezione, **non** ripeta i passaggi per l’iniezione con la siringa preriempita di Spevigo. Chiami il medico per richiedere assistenza.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.

Segua i passaggi descritti qui sotto quando usa Spevigo

PASSAGGIO 1	Preparazione dei materiali
 <p>1 siringa preriempita di Spevigo</p> <p>1 batuffolo di cotone o garza (non incluso)</p> <p>1 salviettina imbevuta di alcool (non inclusa)</p> <p>1 contenitore per rifiuti taglienti (non incluso)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prelevare la confezione di Spevigo dal frigorifero ed estrarre la siringa preriempita dalla scatola. • Preparare i materiali elencati e disporli su una superficie di lavoro piana e pulita, in un’area ben illuminata. • Se non si hanno a disposizione tutti i materiali elencati, contattare il farmacista. • Per lo smaltimento, vedere il passaggio 9: “Smaltimento della siringa preriempita usata e del cappuccio usato.”
PASSAGGIO 2	Preparazione all’iniezione di Spevigo
<p>Portare il medicinale a temperatura ambiente</p>  <p>Lavarsi le mani</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Attendere 15-30 minuti affinché il medicinale raggiunga la temperatura ambiente, per evitare fastidio durante l’iniezione. • Non tentare di accelerare il processo di riscaldamento in alcun modo, ad esempio usando un microonde o mettendo la siringa nell’acqua calda. • Non esporre la siringa preriempita alla luce solare diretta. • Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone, poi asciugarle.

PASSAGGIO 3	Ispezione della siringa preriempita
	<p>Controllare la siringa preriempita:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controllare che il nome del medicinale e la dose riportati sulla siringa preriempita corrispondano alla sua dose prescritta o a quella del bambino. • Controllare la data di scadenza (EXP) sulla siringa preriempita. Non usare la siringa preriempita se la data di scadenza è passata. • Controllare che la siringa preriempita non presenti danni, crepe o perdite. Non usare la siringa preriempita se uno qualsiasi dei suoi componenti è rotto, incrinato o presenta perdite. • Assicurarsi che il medicinale nella siringa preriempita sia da incolore a leggermente giallo. Può contenere piccole particelle bianche o trasparenti. Non usare il medicinale se è torbido o contiene fiocchi o particelle di grandi dimensioni o colorate. • È normale vedere delle bolle d'aria, non devono essere eliminate. • Non usare la siringa preriempita di Spevigo se è caduta.
PASSAGGIO 4	Scelta della sede di iniezione
	<p>Scegliere una sede di iniezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • È possibile usare una di queste aree: <ul style="list-style-type: none"> ○ parte alta delle cosce oppure ○ zona dello stomaco (addome), ad eccezione della zona di 5 cm attorno all'ombelico. • Non effettuare l'iniezione in un'area vicina alla vita o all'ombelico. • Non effettuare l'iniezione in aree dove la cute è sensibile, arrossata, indurita, con lividi o cicatrici. • Non effettuare l'iniezione attraverso i vestiti.
PASSAGGIO 5	Pulizia della sede di iniezione
	<ul style="list-style-type: none"> • Pulire la sede di iniezione con una salviettina imbevuta di alcool e lasciare asciugare all'aria. • Non toccare nuovamente quest'area prima dell'iniezione. • Non sventolare o soffiare sull'area pulita.

PASSAGGIO 6	Rimozione del cappuccio
	<ul style="list-style-type: none"> Con una mano, afferrare la siringa preriempita dall'impugnatura per le dita. Con l'altra mano, rimuovere il cappuccio. <ul style="list-style-type: none"> Non tirare o afferrare l'asta dello stantuffo. Non ruotare il cappuccio. Ruotare il cappuccio potrebbe danneggiare l'ago. Non usare la siringa preriempita se l'ago è piegato o danneggiato. Se accidentalmente l'ago si dovesse piegare, non tentare di raddrizzarlo. Andare immediatamente al passaggio successivo dopo aver rimosso il cappuccio. <ul style="list-style-type: none"> Non tentare di rimettere il cappuccio sull'ago. Farlo potrebbe causare una lesione da puntura da ago. Non toccare l'ago e far sì che l'ago non entri in contatto con nulla prima dell'iniezione.
PASSAGGIO 7	Preparazione della plica di pelle
	<ul style="list-style-type: none"> Sollevare delicatamente una plica di pelle pulita attorno alla sede di iniezione e tenerla saldamente. Tenere la pelle sollevata durante tutta l'iniezione. Non rilasciare la pelle fino a quando non sarà stato completato il passaggio 8C "Verifica del completamento dell'iniezione".
PASSAGGIO 8	Prima dell'iniezione, rivedere i passaggi A, B e C per apprendere la tecnica di iniezione corretta
<p>Importante: non muovere la siringa preriempita quando si inserisce l'ago nella pelle, durante l'iniezione o al momento di rimuovere l'ago dalla pelle.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> Tenere la siringa preriempita dall'impugnatura per le dita. Per il momento, non toccare il pulsante per il pollice. Con un movimento rapido, come se si stesse lanciando una freccetta, inserire l'ago nella plica di pelle a un'angolazione di circa 45 gradi. Non muovere l'ago durante l'inserimento o l'iniezione.
A Inserimento dell'ago	
	<p>Per iniettare Spevigo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Usando il pollice, premere lentamente sul pulsante per il pollice e spingere l'asta dello stantuffo nel corpo della siringa. Continuare a esercitare pressione sul pulsante per il pollice fino a quando l'asta dello stantuffo non sarà arrivata fino in fondo. Assicurarsi che il pulsante per il pollice non possa essere premuto più a fondo, in modo da poter attivare il dispositivo di sicurezza integrato.
B Iniezione del medicinale	

 <p>Togliere il pollice per attivare il dispositivo di sicurezza</p> <p>45°</p>	<ul style="list-style-type: none"> Togliere lentamente il pollice dal pulsante per il pollice per rimuovere l'ago dalla pelle e farlo rientrare nel dispositivo di sicurezza. <ul style="list-style-type: none"> Verificare che il pulsante per il pollice scatti indietro, e che l'ago sia rientrato nel dispositivo di sicurezza. Se l'ago non è rientrato nel dispositivo di sicurezza, chiamare l'operatore sanitario. È possibile che non sia stata somministrata la dose completa. In caso di sanguinamento, premere sul punto con un batuffolo di cotone o una garza per alcuni secondi. Non strofinare la sede di iniezione. Se necessario, applicare un cerotto adesivo.
<p>C Verifica del completamento dell'iniezione</p>	<p>Smaltimento della siringa preriempita usata e del cappuccio usato</p>
	<ul style="list-style-type: none"> Gettare la siringa usata e il cappuccio usato in un contenitore per rifiuti taglienti subito dopo l'uso. Non gettare (smaltire) la siringa preriempita nei rifiuti domestici. Il medico, il farmacista o l'infermiere spiegheranno come restituire il contenitore per rifiuti taglienti una volta pieno. Non riutilizzare la siringa preriempita. <p>Importante: tenere sempre il contenitore per rifiuti taglienti fuori dalla portata dei bambini.</p>