

SPEVIGO[®]

(espesolimabe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução para Diluição para Infusão

60mg/mL

Spevigo® espesolimabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de 450 mg de espesolimabe em 7,5 mL, correspondente a 60 mg/mL. Embalagem contendo 2 frascos-ampola com 7,5 mL cada.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém 450 mg de espesolimabe em 7,5 mL, correspondente a 60 mg/mL.

Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sacarose, cloridrato de arginina, polissorbato 20, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

SPEVIGO é indicado para o tratamento de exacerbações de Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG), em pacientes adultos e pediátricos, a partir de 12 anos de idade e com peso corporal igual ou superior a 40 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo clínico Effisayil 1^{1,4}

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Effisayil-1) para avaliar a eficácia clínica e a segurança de SPEVIGO em pacientes adultos com exacerbações de Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG), diagnosticada conforme critérios da Rede Europeia de Especialistas em Psoríase Rara e Grave (ERASPEN), independentemente do status de mutação de IL36RN. Os pacientes foram randomizados se apresentassem exacerbação de PPG de intensidade moderada a grave, definida pela pontuação total da Avaliação Global da Psoríase Pustulosa Generalizada pelo Médico (GPPGA na sigla em inglês) (que varia de 0 (normal) a 4 (grave)) de pelo menos 3 (moderado), presença de pústulas novas (novo aparecimento ou agravamento de pústulas), subpontuação de pústulas na GPPGA de pelo menos 2 (leve), e pelo menos 5% da área da superfície corporal (ASC) coberta por eritema e com presença de pústulas. Os pacientes tiveram que descontinuar a terapia sistêmica e tópica para PPG antes de receber o medicamento do estudo.

Tabela 1: Tempo mínimo entre a descontinuação de medicamentos restritos para tratamento da PPG e randomização*

Duração do período de washout	Medicamentos ou classe de medicamentos
2 meses	adalimumabe, alentuzumabe,, briakinumabe, brodalumabe, efalizumabe, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, natalizumabe, risanzumabe, rituximabe, secuquinumabe, tildrakizumabe, ustequinumabe, visilizumabe, medicamentos em investigação para psoríase (não-biológicos)
6 semanas	etanercepte
30 dias	tratamentos imunomoduladores sistêmicos (por exemplo, corticosteroides**, ciclofosfamida), tofacitinibe, apremilaste; outros tratamentos sistêmicos da psoríase (por exemplo, fumaratos), qualquer dispositivo ou produto em investigação (excluindo produtos para psoríase); fotoquimioterapia (por exemplo, PUVA); aférese adsorbtiva de granulócitos e monócitos.
7 dias	anacina

*Fototerapia (por exemplo UVA, UVB), tratamento tópico para psoríase ou qualquer outra doença cutânea (por exemplo corticosteroides tópicos, análogos da vitamina D tópicos, alcatrão, antralina, retinoides tópicos): sem início de tratamento 1 semana antes da randomização. Tratamento com metotrexato, ciclosporina, retinoides: sem tratamento iniciado 2 semanas antes da randomização, sem escalonamento de dose dentro de 2 semanas antes da randomização, e tiveram que ser descontinuados antes da administração

SPEVIGO PROFISSIONAL

da primeira dose.

****Sem restrição para corticosteroides inalatórios para tratar asma ou gotas de corticosteroides administrados no olho ou ouvido.**

O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes com subpontuação de pústulas na GPPGA de 0 (indicando nenhuma pústula visível) na Semana 1 após o tratamento. O desfecho secundário principal do estudo foi a proporção de pacientes com pontuação total na GPPGA de 0 ou 1 (pele normal ou quase normal) na Semana 1. Os desfechos secundários adicionais na Semana 4 foram a proporção de pacientes com redução de 75% na Área e Índice de Gravidade para Psoríase Pustulosa Generalizada (GPPASI 75, na sigla em inglês), e desfechos relatados pelo paciente incluindo mudança em relação ao valor basal na pontuação de Escala Visual Analógica da Dor (VAS, na sigla em inglês), mudança em relação ao valor basal na pontuação da Escala de Sintomas de Psoríase (PSS, na sigla em inglês) e mudança em relação ao valor basal na pontuação de fadiga da Avaliação Funcional da Terapia na Doença Crônica (FACIT, na sigla em inglês).

Um total de 53 pacientes foram randomizados (2:1) para receber uma única dose intravenosa de 900 mg de SPEVIGO (n= 35) ou placebo (n=18). Os pacientes, em ambos os braços de tratamento, que ainda apresentassem sintomas de exacerbação na Semana 1 foram elegíveis para receber uma dose única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO em caráter aberto; doze pacientes (34%) no braço SPEVIGO receberam uma segunda dose do medicamento e 15 pacientes (83%) no braço placebo receberam uma dose de SPEVIGO no Dia 8. Além disso, 6 pacientes (4 no braço SPEVIGO; 2 no braço placebo) receberam tratamento para exacerbação com uma única dose intravenosa de 900 mg de SPEVIGO por recorrência de exacerbação após o Dia 8.

A população do estudo foi composta por 32% de homens e 68% de mulheres. A média de idade foi de 43 anos (intervalo: 21 a 69 anos de idade); 55% dos pacientes eram asiáticos e 45% eram caucasianos. A maioria dos pacientes incluídos no estudo apresentou uma subpontuação de pústulas na GPPGA de 3 (43%) ou 4 (36%), e os pacientes apresentaram pontuação total na GPPGA de 3 (81%) ou 4 (19%). 24,5% dos pacientes já haviam sido tratados previamente com terapia biológica para PPG.

Na Semana 1, houve uma diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que alcançaram uma subpontuação de pústulas na GPPGA de 0 (indicando nenhuma pústula visível) e pontuação total na GPPGA de 0 ou 1 (pele normal ou quase normal) no braço SPEVIGO em comparação com o placebo (Tabela 2).

Tabela 2: Subpontuação de Pústulas na GPPGA e Pontuação Total na GPPGA na Semana 1 (Effisayil 1)

	Placebo	SPEVIGO 900 mg iv ¹
Número de Pacientes avaliados	18	35
Pacientes que alcançaram uma subpontuação de pústulas na GPPGA ² de 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Diferença de risco <i>versus</i> placebo, % (IC 95%)	48,7 (21,5, 67,2)	
valor p*	0,0004	
Pacientes que alcançaram uma pontuação total na GPPGA de 0 ou 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Diferença de risco <i>versus</i> placebo, % (IC 95%)	31,7 (2,2, 52,7)	
valor p*	0,0118	

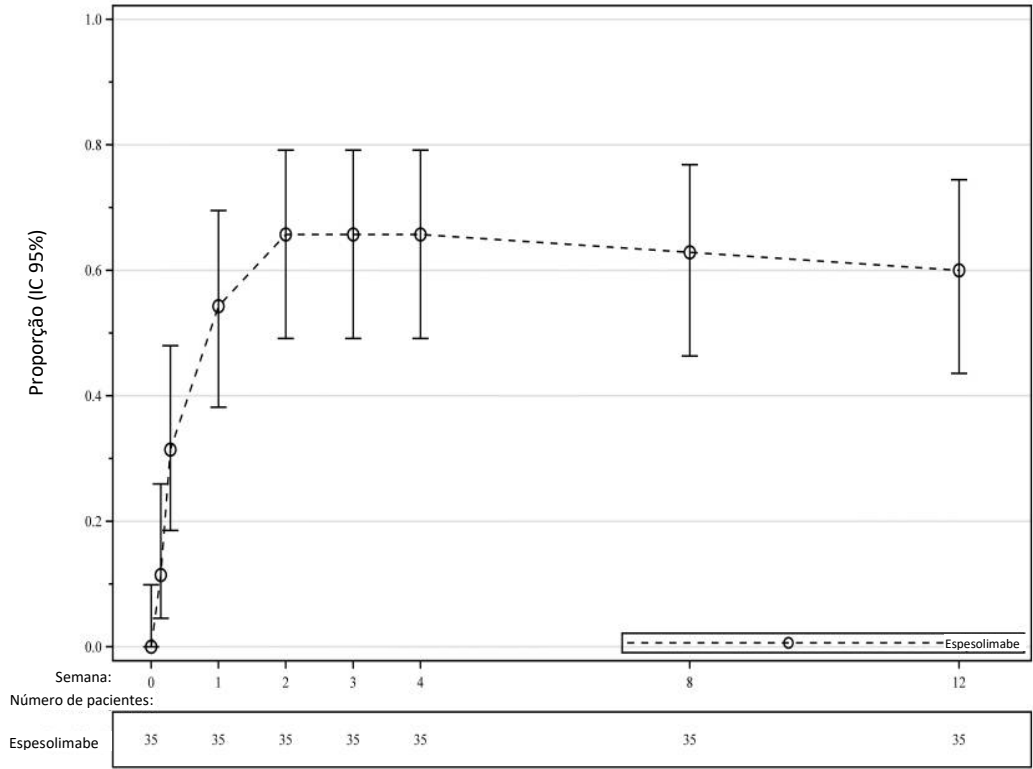
¹ iv = intravenoso.

² GPPGA = Avaliação Global da Psoríase Pustulosa Generalizada pelo Médico;

*Valor p unilateral

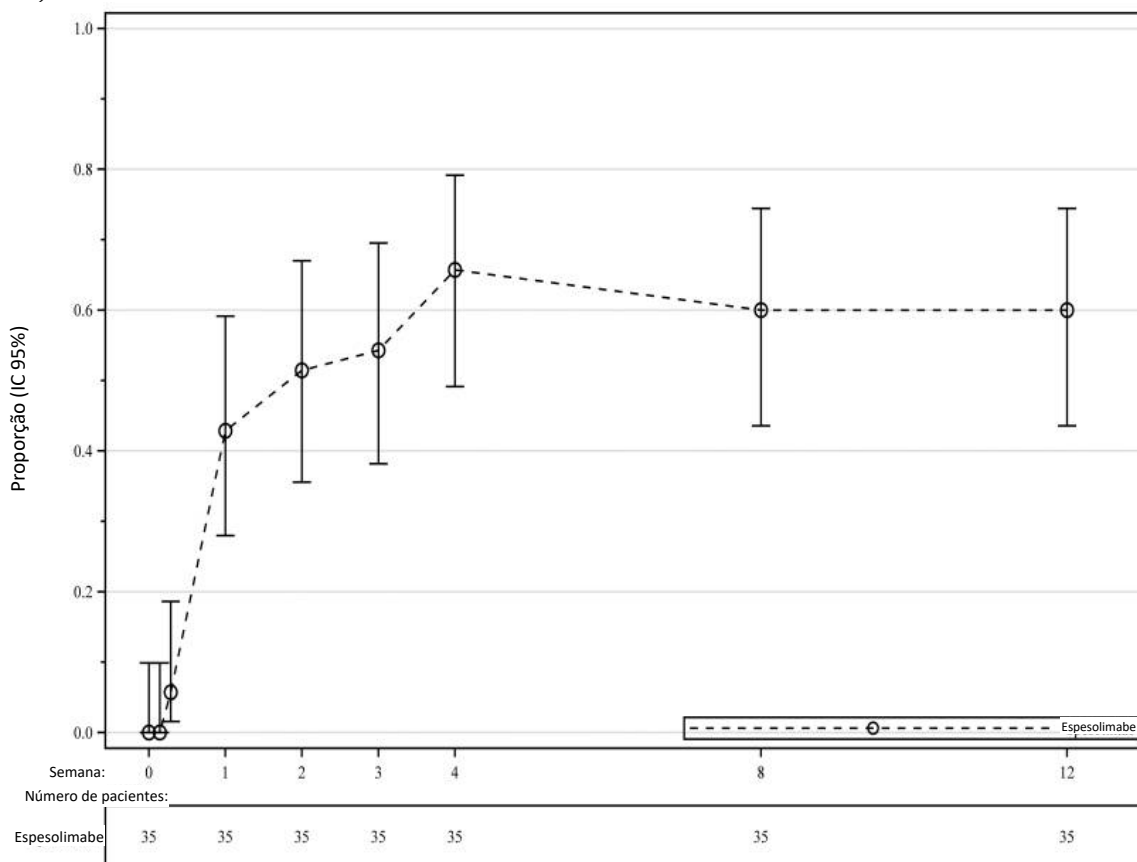
Em pacientes randomizados para SPEVIGO, o desaparecimento das pústulas (subpontuação de pústulas na GPPGA de 0) foi alcançado um dia após o tratamento em 11,4% (4/35) dos pacientes. O efeito de até duas doses de SPEVIGO na subpontuação de pústulas na GPPGA e na pontuação total na GPPGA foi sustentado até a Semana 12 (Figuras 1 e 2).

Figura 1: Proporção de Pacientes com uma Subpontuação de Pústulas na GPPGA de 0 ao Longo do Tempo (Effisayil 1)



GPPGA = Avaliação Global da Psoríase Pustulosa Generalizada pelo Médico

Figura 2: Proporção de Pacientes com Pontuação Total na GPPGA de 0 ou 1 ao Longo do Tempo (Effisayil 1)



GPPGA = Avaliação Global de Psoríase Pustulosa Generalizada pelo Médico

Os resultados dos desfechos primário e secundário principal foram consistentes entre subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, subpontuação de pústulas na GPPGA no período basal, pontuação total na GPPGA no período basal, status de mutação em IL36RN e independentemente de qualquer tratamento para PPG anterior à randomização.

Na Semana 4, 16 pacientes (46%) randomizados para SPEVIGO alcançaram um GPPASI 75.

Estudo clínico Effisayil 2 ⁵

Foi realizado um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de Fase II b (Effisayil 2) para avaliar a eficácia e segurança de SPEVIGO administrado pela via subcutânea em pacientes adultos e pediátricos com histórico de PPG, diagnosticados conforme critérios da ERASPEN, independentemente do status de mutação de IL36RN, e com histórico de ao menos duas exacerbações de PPG de intensidade moderada a grave no passado. Os pacientes foram randomizados se apresentassem pontuação total na GPPGA de 0 ou 1 no momento da triagem e randomização. Foi solicitado que os pacientes descontinuassem terapias sistêmicas e tópicas para PPG antes ou no momento da randomização. Esses pacientes deveriam ter histórico de exacerbação durante o tratamento para PPG ou histórico de exacerbação após a redução da dose ou descontinuação desses medicamentos concomitantes.

O desfecho primário do estudo foi o tempo para a primeira exacerbação de PPG até a semana 48 (definida pela subpontuação de pústulas na GPPGA ≥ 2 e um aumento na pontuação total na GPPGA ≥ 2 em relação ao basal). O desfecho secundário principal do estudo foi a ocorrência de pelo menos uma exacerbação de PPG até a Semana 48.

SPEVIGO PROFISSIONAL

Os desfechos secundários adicionais na Semana 48 foram o tempo até a primeira piora na PSS e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, na sigla em inglês) definido como um aumento de 4 pontos na pontuação total a partir do basal.

Um total de 123 pacientes foram randomizados (1:1:1:1) para receber um dos quatro esquemas posológicos (vide Tabela 3).

Tabela 3: Braços do estudo clínico Effisayil 2

	Dose de ataque	Doses subsequentes
SPEVIGO	600 mg subcutâneo	300 mg subcutâneo a cada 4 semanas
SPEVIGO	600 mg subcutâneo	300 mg subcutâneo a cada 12 semanas
SPEVIGO	300 mg subcutâneo	150 mg subcutâneo a cada 12 semanas
Placebo	Tratamento subcutâneo	Tratamento subcutâneo a cada 4 semanas

A população do estudo foi composta por 38,2% de homens e 61,8% de mulheres. A idade média foi de 40,4 (intervalo: 14 a 75) anos com 8 (6,5%) pacientes pediátricos (2 por braço de tratamento); 64,2% dos pacientes eram asiáticos e 35,8% eram caucasianos. Os pacientes incluídos no estudo apresentaram uma subpontuação de pústulas na GPPGA de 1 (28,5%) ou 0 (71,5%), e apresentaram uma pontuação total na GPPGA de 1 (86,2%) ou 0 (13,8%). No momento da randomização, 74,8% dos pacientes eram tratados com terapia sistêmica para PPG, a qual foi descontinuada na randomização, no início do estudo.

Embora três (3) regimes posológicos tenham sido estudados no Effisayil 2, o regime posológico recomendado para a prevenção da exacerbação de PPG é uma dose de ataque 600 mg de SPEVIGO por via subcutânea, seguida de 300 mg subcutâneo administrado a cada 4 semanas (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os resultados resumidos a seguir são referentes ao regime posológico recomendado.

Pacientes que apresentaram exacerbação foram elegíveis para receber até duas doses open-label de 900 mg de SPEVIGO pela via intravenosa (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). O tratamento intravenoso para exacerbação ocorreu em dois pacientes (6,7%) do braço de tratamento com SPEVIGO para a dose recomendada e 15 (48,4%) pacientes no braço placebo.

O tratamento com a dose recomendada de SPEVIGO em comparação com o placebo resultou em melhora estatisticamente significativa com base nos desfechos primário e secundário principal (Tabela 4).

Tabela 4: Tempo para a primeira exacerbação de PPG e ocorrência de pelo menos uma exacerbação de PPG até a semana 48 (Effisayil 2)

	Placebo	Dose recomendada de SPEVIGO
Número de pacientes analisados (N)	31	30
Pacientes com exacerbação de PPG – N(%)*	16 (51,6)	3 (10,0)
Razão de Risco (do inglês “Hazard Ratio” - HR)** para o tempo para a primeira exacerbação versus o placebo (IC 95%)	0,16 (0,05; 0,54)	
Valor de p***	0,0005	
Diferença do risco para ocorrência de exacerbação de PPG versus o placebo (IC 95%)	-39,0% (-62,1; -15,9)	
Valor de p****	0,0013	

*O uso de tratamento intravenoso com SPEVIGO ou tratamento padrão prescrito pelo investigador para tratar a piora da PPG foram considerados como início de exacerbação de PPG.

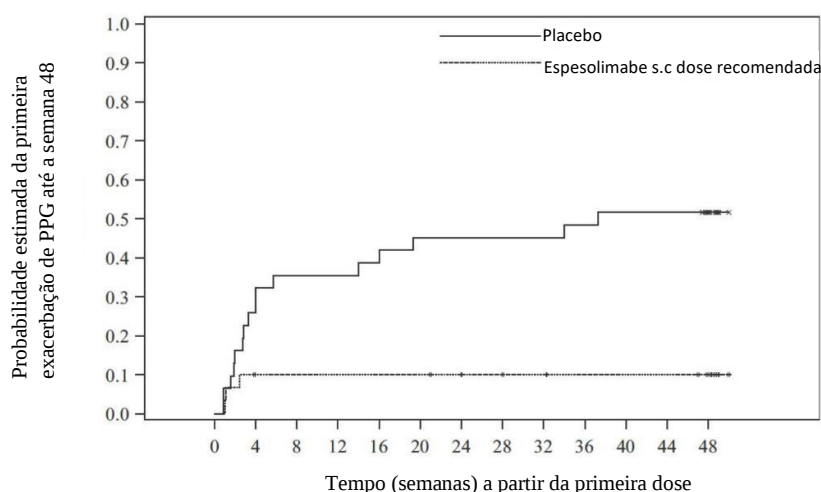
**Modelo de regressão de Cox estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização.

***Teste de log-rank estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização, valor de p unilateral.

****Teste de Cochran-Mantel-Haenszel após imputação múltipla, estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização, valor de p unilateral.

A eficácia da dose recomendada de SPEVIGO por via subcutânea em comparação com o placebo foi observada logo após a randomização e manteve-se até a Semana 48 (Figura 3).

Figura 3: Tempo para a primeira exacerbação de PPG até a semana 48 (Effisayil 2)



Pacientes em risco

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	17	16	15	15	11
Dose recomendada de espesolimabe subcutâneo	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	22	18

Os resultados dos desfechos primário e secundário principal foram geralmente consistentes nos subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, índice de massa corporal (IMC), peso corporal, status da mutação do IL36RN, psoríase em placas concomitante, pontuação total de GPPGA no período basal, e independentemente de qualquer tratamento sistêmico de PPG na randomização.

Um dos dois pacientes pediátricos do braço placebo apresentou exacerbação de PPG. Nenhum dos dois pacientes pediátricos do braço com a dose recomendada de SPEVIGO apresentou exacerbação de PPG.

O tratamento com a dose recomendada de SPEVIGO por via subcutânea em comparação com o placebo reduziu o risco de agravamento da PSS (HR 0,42, IC 95% 0,20, 0,91, valor p nominal 0,0134) e piora do DLQI (HR 0,26, IC 95% 0,11, 0,62, valor de p-nominal 0,0010) até 48 semanas.⁵

Imunogenicidade^{1,2,3}

Para informações sobre imunogenicidade, vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS.

Referências bibliográficas:

1. Clinical Overview, spesolimab concentrate for solution for infusion (60mg/mL), treatment of flares in adult patients with Generalized Pustular Psoriasis. 2021. (c32483261).
2. Summary of Clinical Safety - Treatment of flares in adult patients with Generalized Pustular Psoriasis. 2021. (c32483404).
3. Integrated Summary of Immunogenicity. 2021. (c35356518-01).
4. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Effisayil 1 Trial Investigators. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2431-2440.
5. Clinical Overview, Prevention of Generalized Pustular Psoriasis flares in adults and adolescents from 12 years of age.2023.(c39066603)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Mecanismo de ação**

Espesolimabe, um antagonista do receptor da IL-36 (IL-36R), é um anticorpo monoclonal humanizado (imunoglobulina G1 (IgG1)) que bloqueia a sinalização do receptor da interleucina-36 humana (IL36R). A ligação de espesolimabe ao IL36R impede a ativação subsequente de IL36R por seus ligantes (IL36 α , β e γ) e a ativação à jusante de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas. Mutações de perda de função de IL36RN (gene do antagonista de IL36R) causam aumento generalizado da sinalização através da IL-36 e autoinflamação grave associada à PPG.

- **Farmacodinâmica**

Após o tratamento intravenoso com SPEVIGO, em pacientes com PPG, foram observados níveis reduzidos de proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, citocinas mediadas por células T helper (Th1/Th17), marcadores de inflamação mediada por queratinócitos, mediadores neutrofílicos e citocinas pró-inflamatórias no soro e na pele na Semana 1, em comparação com o basal e foram associados com uma redução da gravidade clínica. Essas reduções nos biomarcadores tornaram-se mais acentuadas na última medição, na semana 8, no estudo clínico Effisayil 1.

- **Farmacocinética**

Um modelo farmacocinético populacional foi desenvolvido com base nos dados coletados de indivíduos saudáveis, pacientes com PPG e pacientes com outras doenças. Após uma única dose intravenosa de 900 mg, a área sob a curva $ASC_{0-\infty}$ (IC 95%) estimada pelo modelo farmacocinético populacional e a concentração máxima ($C_{máx}$) (IC 95%) em um paciente ADA-negativo típico com PPG foram 4750 (4510, 4970) $\mu\text{g} \cdot \text{dia/mL}$ e 238 (218, 256) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Em alguns pacientes com valores de título de ADA > 4000, as concentrações plasmáticas de espesolimabe foram reduzidas, sem impacto aparente na farmacocinética em títulos de ADA abaixo de 4000. Após a dose de ataque de 600 mg de espesolimabe por via subcutânea, seguida de 300 mg de espesolimabe subcutâneo a cada 4 semanas, a concentração mínima média no estado de equilíbrio variou de 33,4 $\mu\text{g/mL}$ a 42,3 $\mu\text{g/mL}$.

Absorção

Após uma única administração subcutânea de espesolimabe em indivíduos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas foi atingido entre 5,5 e 7,0 dias após a administração. Após administração subcutânea no abdômen, a biodisponibilidade absoluta foi ligeiramente maior em doses mais altas com valores estimados de 58%, 65% e 72% nas doses de 150 mg, 300 mg e 600 mg, respectivamente. Com base em dados limitados, a biodisponibilidade absoluta com administração na coxa foi de aproximadamente 85% após a dose subcutânea de 300 mg de espesolimabe.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume típico de distribuição em estado de equilíbrio foi de 6,4 L.

Biotransformação

A via metabólica do espesolimabe não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, espera-se que o espesolimabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas de forma semelhante à IgG endógena.

Eliminação

Na faixa de dose linear (0,3 a 20 mg/kg), com base no modelo farmacocinético populacional, a depuração de espesolimabe (IC 95%) foi de 0,184 (0,175; 0,194) L/dia, em um paciente típico de PPG sem ADA e pesando 70 kg. A meia-vida terminal foi de 25,5 (24,4; 26,3) dias. A depuração do espesolimabe apresentou-se aumentada em alguns pacientes com valores de título de ADA > 4000.

Linearidade/não linearidade

Quando administrado por via intravenosa, espesolimabe exibiu farmacocinética linear com aumento proporcional à dose de exposição ao longo de intervalos de dose única de 0,3 a 20 mg/kg. Tanto a depuração (clearance -CL, na sigla em inglês) quanto a meia-vida terminal foram independentes da dose. Após administração única pela via subcutânea, a exposição ao espesolimabe aumentou ligeiramente mais do que

a dose proporcional na faixa de dose de 150 mg a 600 mg, devido ao ligeiro aumento da biodisponibilidade em doses mais altas.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos / Gênero / Raça: com base em análises farmacocinéticas populacionais, idade, gênero e raça não exercem efeito na farmacocinética do espesolimabe.

Comprometimento hepático e renal: visto que é um anticorpo monoclonal, não se espera eliminação hepática ou renal de espesolimabe. Não foi realizado um estudo formal do efeito do comprometimento hepático ou renal na farmacocinética do espesolimabe.

Peso corporal: as concentrações de espesolimabe foram maiores em pacientes com menor peso corporal e menores em indivíduos com maior peso corporal. O impacto clínico do peso corporal nas concentrações plasmáticas de espesolimabe é desconhecido.

População pediátrica: a farmacocinética do espesolimabe em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos não foi estudada.

A farmacocinética plasmática de espesolimabe observada em adolescentes acima de 12 anos foi consistente com a observada em adultos. Não houve evidência de diferença na relação exposição-resposta em adolescentes em relação aos adultos.

Interações Medicamentosas (estudos)

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com espesolimabe.

- **Toxicologia**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

Os estudos toxicológicos de dose repetida foram realizados em camundongos usando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo por injeção intravenosa, duas vezes por semana, durante 26 semanas em uma dose (50 mg/kg) que foi 5 vezes maior do que a dose que foi protetora em um modelo experimental de inflamação colônica do camundongo. Não foram observadas alterações adversas no peso corporal, consumo alimentar ou observações clínicas nesta dose. Não foram observados efeitos adversos quanto aos parâmetros da patologia clínica, incluindo hematologia, imunofenotipagem, bioquímica e histopatologia, inclusive em tecidos linfóides.

A especificidade de ligação do espesolimabe aos tecidos humanos foi avaliada em estudo de reatividade cruzada tecidual. Não foi observada ligação inesperada em tecido.

Toxicidade no Desenvolvimento e Reprodução

Estudos pré-clínicos realizados em camundongos utilizando um anticorpo substituto direcionado para IL-36R murina não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou fertilidade, em doses intravenosas de até 50 mg/kg duas vezes por semana.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com espesolimabe.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com espesolimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade grave ou com risco de vida ao SPEVIGO ou a qualquer um de seus excipientes (vide seção de Composição e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade: de modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote administrado de SPEVIGO devem ser claramente registrados no prontuário do paciente.

Infecções: SPEVIGO pode aumentar o risco de infecções (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recidivante, os riscos potenciais e os benefícios clínicos esperados do tratamento devem ser considerados antes de prescrever SPEVIGO. O tratamento com SPEVIGO não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja tratada adequadamente. Os pacientes devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais ou sintomas de infecção clinicamente importante ocorrerem durante ou após o tratamento com SPEVIGO.

Se o paciente estiver em tratamento com SPEVIGO de administração subcutânea para prevenção de exacerbações de PPG e desenvolver uma infecção ativa clinicamente importante, o tratamento com SPEVIGO deve ser interrompido. A retomada do tratamento pode ser considerada uma vez que a infecção seja resolvida ou tratada adequadamente.

Avaliação pré-tratamento para tuberculose: Os pacientes devem ser avaliados quanto a infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com SPEVIGO.

SPEVIGO não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa por tuberculose.

A terapia anti-TB deve ser considerada antes do início do tratamento com SPEVIGO em pacientes com TB latente ou histórico de TB em que um curso adequado de tratamento não possa ser confirmado. Durante e após o tratamento com SPEVIGO, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de TB ativa.

Hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão:

Hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão podem ocorrer com anticorpos monoclonais como SPEVIGO. A hipersensibilidade pode incluir reações imediatas, como anafilaxia e reações tardias, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, da sigla em inglês).

Reações de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafiláticas foram reportadas por pacientes tratados com SPEVIGO (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Se um paciente desenvolver sinais de anafilaxia ou outra hipersensibilidade grave, SPEVIGO deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento adequado deve ser iniciado (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Se um paciente desenvolver uma reação de hipersensibilidade leve ou moderada durante uma infusão intravenosa ou outras reações relacionadas à infusão, o uso de SPEVIGO deve ser interrompido e a terapia médica apropriada deve ser considerada (por exemplo, anti-histamínicos sistêmicos e/ou corticosteroides). Após a resolução da reação, a infusão pode ser reiniciada a uma taxa de infusão mais lenta com aumento gradual para completar a infusão (vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Uso em pacientes com exacerbações de Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG) com risco de vida: não há experiência do uso de espesolimabe em pacientes com uma exacerbação de PPG com risco de vida ou que requeira tratamento intensivo.

Uso concomitante com outros tratamentos para PPG: a segurança e eficácia de espesolimabe em combinação com imunossuppressores, incluindo biológicos, não foram avaliadas sistematicamente (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). No estudo clínico Effisayil 1 de tratamento de exacerbação de PPG, houve um período de washout para a maioria dos outros tratamentos (biológicos, outros tratamentos imunomoduladores sistêmicos), enquanto alguns tratamentos foram descontinuados antes do início do tratamento com espesolimabe sem necessidade de período de washout (metotrexato, ciclosporina, retinoides, tratamentos tópicos) (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O uso concomitante de outros imunossuppressores e espesolimabe não é recomendado. No início do tratamento com espesolimabe, outros tratamentos de PPG devem ser interrompidos e outros tratamentos (por exemplo, com imunossuppressores sistêmicos) não devem ser usados concomitantemente para tratar a exacerbação, a menos que o benefício previsto supere os riscos potenciais.

Retratamento: estão disponíveis dados de eficácia e segurança muito limitados para retratamento com espesolimabe para uma nova exacerbação de PPG subsequente. No Effisayil 1, cinco pacientes com PPG receberam retratamento para uma nova exacerbação subsequente, com acompanhamento mínimo de 8 semanas.

Imunizações: não foram realizados estudos específicos em pacientes que receberam recentemente vacinas virais vivas ou bacterianas vivas. O intervalo entre a vacinação com vacinas vivas e o início da terapia com SPEVIGO deve ser de pelo menos 4 semanas. As vacinas vivas não devem ser administradas durante e por pelo menos 16 semanas após o tratamento com SPEVIGO.

Antes do início do tratamento com SPEVIGO para prevenção da exacerbação de PPG, deve-se considerar a conclusão de todas as imunizações apropriadas de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Neuropatia periférica: O potencial de desenvolvimento de neuropatia periférica com SPEVIGO é desconhecido. Casos de neuropatia periférica foram relatados em estudos clínicos com espesolimabe. Os médicos devem estar atentos para sintomas potencialmente indicativos de neuropatia periférica de início recente.

Excipientes:

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

SPEVIGO contém polissorbato 20

O frasco-ampola contém 3 mg de polissorbato 20 em 7,5 mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

- **Gravidez, Lactação e Fertilidade**

Gravidez: Os dados limitados sobre o uso de SPEVIGO em mulheres grávidas são insuficientes para determinar se existem riscos do medicamento relacionados à gravidez. A IgG humana é conhecida por atravessar a barreira placentária; portanto, SPEVIGO pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Estudos pré-clínicos utilizando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide seção “Segurança não-clínica” em 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de SPEVIGO durante a gestação, a menos que o benefício clínico esperado supere claramente os riscos potenciais.

Lactação: não se sabe se o espesolimabe é excretado no leite humano. Não há dados quanto aos efeitos sobre o bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. Espesolimabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que esteja presente no leite humano. Um risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou se abster da terapia com SPEVIGO levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade: não existem dados disponíveis sobre o efeito do espesolimabe na fertilidade humana. Estudos pré-clínicos em camundongos usando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à fertilidade devido ao antagonismo do IL36R.

SPEVIGO está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

SPEVIGO não exerce influência ou exerce uma influência não significativa sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de SPEVIGO foram estabelecidas em adolescentes com PPG de 12 anos de idade ou mais (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Não existem dados clínicos em crianças com idade inferior a 12 anos. Não há uso relevante de espesolimabe em crianças com idade inferior a 12 anos.

- **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose. Há informações limitadas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

- **Pacientes com comprometimento renal e/ou hepático**

SPEVIGO não foi formalmente estudado nessas populações de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Em pacientes com PPG, não se espera que espesolimabe cause interações com citocromo (CYP) mediadas por citocinas.

As vacinas vivas não devem ser administradas simultaneamente com SPEVIGO (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A experiência com a utilização de espesolimabe em combinação com imunossupressores em pacientes com PPG é limitada (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

- **SPEVIGO solução para diluição para infusão para tratamento da exacerbação de PPG:**

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C), proteger da luz. Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Antes do uso, o frasco fechado pode ser mantido em temperatura até 30°C por até 24 horas, desde que armazenado na embalagem original, a fim de proteger da luz.

O prazo de validade de SPEVIGO solução para diluição para infusão é de 36 meses partir da data de fabricação.

Se não for administrado imediatamente, refrigerar a solução diluída de 2°C a 8°C, por não mais de 4 horas. Proteja da luz. (para mais informações, vide 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SPEVIGO solução para diluição para infusão é uma solução incolor a levemente amarela-acastanhada, clara a levemente opalescente. Se a solução estiver turva, descolorida ou conter partículas grandes ou coloridas, o frasco deve ser descartado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com SPEVIGO deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no cuidado aos pacientes com doenças inflamatórias da pele.

O tratamento com SPEVIGO pode ser iniciado com a seringa preenchida para injeção subcutânea para prevenir exacerbações de PPG ou com uma dose intravenosa de SPEVIGO para tratar uma exacerbação de PPG.

SPEVIGO solução injetável em seringa preenchida destina-se somente à administração subcutânea para prevenção de exacerbação de PPG.

SPEVIGO solução para diluição para infusão destina-se somente para administração intravenosa para tratamento de exacerbação da PPG.

- **Posologia**

- Posologia recomendada para tratamento de exacerbação de PPG:

A dose recomendada de SPEVIGO solução para diluição para infusão para tratar a exacerbação da PPG em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade é uma dose única de 900 mg (dois frascos de 450 mg/7,5 mL) administrada como uma infusão intravenosa, com tempo de administração não inferior a 90 minutos. Se os sintomas de exacerbação persistirem, uma dose adicional de 900 mg (dois frascos de 450 mg/7,5 mL) pode ser administrada 1 semana após a dose inicial, com tempo de administração também não inferior a 90 minutos.

Os dados clínicos para o tratamento de exacerbações subsequentes são muito limitados (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Os dados clínicos para o uso concomitante de outros tratamentos de PPG com espesolimabe são limitados. Espesolimabe não deve ser usado em combinação com outros tratamentos de PPG, por exemplo imunossuppressores sistêmicos, para tratar uma exacerbação (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

- **Modo de usar**

- **Modo de usar – SPEVIGO em frasco-ampola (solução para diluição para infusão) para tratamento da exacerbação de PPG:**

SPEVIGO solução para diluição para infusão deve ser diluído antes do uso (vide subseção Instruções para Manuseio e Uso).

SPEVIGO é administrado como uma infusão intravenosa contínua através de uma linha intravenosa contendo um filtro estéril, não pirogênico, de baixa ligação proteica (tamanho de poros de 0,2 micron) ao longo de 90 minutos.

No caso da infusão ser desacelerada ou temporariamente interrompida, o tempo total de infusão (incluindo o tempo de parada) não deve exceder 180 minutos (vide 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES).

- **Instruções para manuseio e uso**

- **Instruções de uso – SPEVIGO em frasco-ampola (solução para diluição para infusão) para tratamento da exacerbação de PPG:**

A solução deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. Para informações sobre a cor da solução e cuidados de armazenamento, vide seção 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.

Deve ser usada técnica asséptica para o preparo da solução para infusão. Extraia e descarte 15 mL de um recipiente de 100 mL de solução estéril de cloreto de sódio 0,9% e substitua lentamente por 15 mL de SPEVIGO (dois frascos de 450 mg/7,5 mL). Misture delicadamente antes de usar. A solução para infusão diluída de SPEVIGO deve ser usada imediatamente.

SPEVIGO não deve ser misturado com outros medicamentos. Uma linha intravenosa preexistente pode ser usada para administração de SPEVIGO. A linha deve ser lavada com solução estéril de cloreto de sódio 0,9% antes e no final da infusão. Nenhuma outra infusão deve ser administrada em paralelo através do mesmo acesso intravenoso.

SPEVIGO é apenas para uso único e não contém conservantes.

Se não for administrado imediatamente, refrigerar a solução diluída de 2°C a 8°C, por não mais de 4 horas. Proteja da luz.

Não foram observadas incompatibilidades entre SPEVIGO e os conjuntos de infusão compostos de polivinil cloreto (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutadieno e poliuretano (PUR), e membranas de filtro em linha compostas de polietersulfona (PES, neutra e positivamente carregada) e poliamida positivamente carregada (PA).

- **Populações especiais**

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose. Há informações limitadas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Pacientes com comprometimento renal e/ou hepático

SPEVIGO não foi estudado nessas populações de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

SPEVIGO foi estudado em estudos clínicos que incluíram 183 pacientes com PPG.

Os dados de segurança apresentados a seguir são baseados em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, comparando o tratamento com SPEVIGO ao placebo (Effisayil 1 e Effisayil 2, vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) em pacientes com Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG) e sete estudos clínicos com SPEVIGO, duplo-cegos, controlados por placebo, para outras doenças, bem como em estudos de extensão abertos e na experiência pós-comercialização.

Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente relatadas associadas a SPEVIGO foram infecções.

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas apresentadas a seguir são classificadas conforme suas frequências, as quais são definidas como: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100 - < 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Tabela 5: Resumo das Reações adversas

Terminologia MedDRA – Classes de sistemas e Órgãos	Frequência
Infecções e infestações	
Infecção do trato urinário	Comum
Infecção das vias aéreas superiores	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	
Hipersensibilidade ^a	Desconhecida
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Prurido	Comum
Distúrbios gerais e no local de administração	
Reações no local da injeção*	Muito comum ^b
Fadiga	Comum

^areportada em estudos de extensão aberto e experiência pós-comercialização

^bNão relatado no Effisayil-1

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções: Durante a semana 1 do estudo Effisayil-1, período em que houve controle por placebo, as infecções foram relatadas em 17,1% dos pacientes tratados com SPEVIGO em comparação a 5,6% dos pacientes tratados com placebo. No estudo Effisayil 1, infecção grave (infecção do trato urinário) foi relatada em 1 paciente (2,9%) no grupo SPEVIGO e em nenhum paciente no grupo placebo. Durante o período de 48 semanas no estudo Effisayil-2, em que houve controle por placebo, as infecções foram relatadas em 33,3% dos pacientes tratados com SPEVIGO e 33,3% dos pacientes tratados com placebo. No estudo Effisayil 2, infecções graves foram relatadas em 3 pacientes (3,2%) no grupo SPEVIGO e em nenhum paciente no grupo placebo.

As infecções observadas em estudos clínicos com espesolimabe foram geralmente leves a moderadas, sem padrão estabelecido em relação ao patógeno ou tipo de infecção.

Hipersensibilidade: A hipersensibilidade compreende reações sistêmicas de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafiláticas. Reações sistêmicas de hipersensibilidade imediata foram relatadas em estudos de extensão abertos e no contexto de pós-comercialização.

Reações no local da injeção: as reações no local da injeção incluem eritema, inchaço, dor, endurecimento, calor, esfoliação, pápula, prurido, erupção cutânea e urticária. As reações no local da injeção foram geralmente de gravidade leve a moderada.

População pediátrica:

Os dados disponíveis para adolescentes são limitados (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada com base no número limitado de pacientes pediátricos tratados.

Imunogenicidade

Como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio.

Em pacientes com PPG tratados com espesolimabe no estudo Effisayil-1, anticorpos antimedicação (ADA, na sigla em inglês) formaram-se com um início mediano de 2,3 semanas. Após a administração intravenosa de 900 mg de espesolimabe, 24% dos pacientes apresentaram um título máximo de ADA maior que 4000 e foram positivos para anticorpos neutralizantes (Nab, na sigla em inglês) até o final do estudo (Semanas 12 a 17). No estudo Effisayil-2, a mediana de início de formação de ADA foi de 8 semanas. 24% dos pacientes apresentaram título máximo de ADA superior a 4000 e foram positivos para Nab após a administração de uma dose de ataque de 600 mg de espesolimabe por via subcutânea seguida de 300 mg de espesolimabe por via subcutânea a cada 4 semanas, por um período total de 48 semanas.

No estudo Effisayil-1, após a administração de espesolimabe pela via intravenosa, as mulheres pareceram ter maior imunogenicidade; a porcentagem de indivíduos com título de ADA superior a 4000 foi de 30% em mulheres e 12% em homens, respectivamente. No estudo Effisayil-2, após a administração de espesolimabe por via subcutânea, os dados de resposta de imunogenicidade em homens versus mulheres foram inconclusivos.

Em indivíduos com títulos de ADA abaixo de 4000, não houve impacto aparente na farmacocinética do espesolimabe. Na maioria dos indivíduos com valores de título de ADA superiores a 4000, as concentrações plasmáticas de espesolimabe foram significativamente reduzidas após atingir este título de ADA.

Como a maioria dos pacientes não apresentou uma nova exacerbação subsequente no estudo Effisayil-1, os dados sobre retratamento de pacientes com ADA (n = 4) são limitados. Atualmente, se desconhece se existe uma correlação entre a presença de ADA e a manutenção da eficácia ou reações de hipersensibilidade após novo tratamento com espesolimabe.

Em pacientes recebendo a dose recomendada de SPEVIGO no estudo Effisayil-2 (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), as concentrações mínimas médias em pacientes ADA-positivos com títulos superiores a 4000 foram aproximadamente 77% a 107% das concentrações mínimas em pacientes ADA-negativos ou ADA-positivos com títulos $\leq$ 4000. Após administração subcutânea de espesolimabe, não houve impacto aparente da presença de ADA na eficácia.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com superdose de SPEVIGO.

A maior dose de SPEVIGO administrada em estudos clínicos foi de 1200 mg, intravenoso ou subcutâneo. Eventos adversos observados em indivíduos que recebem doses únicas ou repetidas de até 1200 mg foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de SPEVIGO.

Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para que quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e tratamento sintomático sejam instituídos de maneira adequada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0367.0179

Importado e Registrado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77
SAC 0800 7016633

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Biberach an der Riss – Alemanha

Venda sob prescrição

Uso restrito a estabelecimentos de saúde



07-7455643 / SDI25-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
25/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
28/02/2025	0289020/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2025	0289020/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
17/01/2025	0074508/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	0074508/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
19/12/2024	1737273/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2024	1737273/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML

Histórico de Alteração da Bula

04/12/2024	1658486/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2024	1052675/23-7	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	22/01/2024	APRESENTAÇÕES VIA DE ADMINISTRAÇÃO COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÃO	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
				1052605/23-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	04/11/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS		
				1052610/23-2	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	04/11/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
24/08/2023	0894507/23-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/02/2022	0578774/22-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	27/03/2023	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML

1 Informar quais itens da bula foram alterados, conforme a RDC 47/09.

2 Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

3 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

SPEVIGO®

(espesolimabe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

150 mg/mL

Spevigo® espesolimabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 150 mg/mL de espesolimabe.
Embalagem contendo 2 seringas preenchidas de 1 mL cada.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 1 mL contém 150 mg de espesolimabe.
Excipientes: acetato de sódio tri-hidratado, ácido acético, sacarose, cloridrato de arginina, polissorbato 20, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

SPEVIGO é indicado para a prevenção de exacerbações de Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG), em pacientes adultos e pediátricos, a partir de 12 anos de idade e com peso corporal igual ou superior a 40 kg.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudo clínico Effisayil 2 ⁴

Foi realizado um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de Fase II b (Effisayil 2) para avaliar a eficácia e segurança de SPEVIGO administrado pela via subcutânea em pacientes adultos e pediátricos com histórico de PPG, diagnosticados conforme critérios da ERASPEN, independentemente do status de mutação de IL36RN, e com histórico de ao menos duas exacerbações de PPG de intensidade moderada a grave no passado. Os pacientes foram randomizados se apresentassem pontuação total na GPPGA de 0 ou 1 no momento da triagem e randomização. Foi solicitado que os pacientes descontinuassem terapias sistêmicas e tópicas para PPG antes ou no momento da randomização. Esses pacientes deveriam ter histórico de exacerbação durante o tratamento para PPG ou histórico de exacerbação após a redução da dose ou descontinuação desses medicamentos concomitantes.

O desfecho primário do estudo foi o tempo para a primeira exacerbação de PPG até a semana 48 (definida pela subpontuação de pústulas na GPPGA ≥ 2 e um aumento na pontuação total na GPPGA ≥ 2 em relação ao basal). O desfecho secundário principal do estudo foi a ocorrência de pelo menos uma exacerbação de PPG até a Semana 48.

Os desfechos secundários adicionais na Semana 48 foram o tempo até a primeira piora na PSS e Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI, na sigla em inglês) definido como um aumento de 4 pontos na pontuação total a partir do basal.

Um total de 123 pacientes foram randomizados (1:1:1:1) para receber um dos quatro esquemas posológicos (vide Tabela 1).

Tabela 1: Braços do estudo clínico Effisayil 2

	Dose de ataque	Doses subsequentes
SPEVIGO	600 mg subcutâneo	300 mg subcutâneo a cada 4 semanas
SPEVIGO	600 mg subcutâneo	300 mg subcutâneo a cada 12 semanas
SPEVIGO	300 mg subcutâneo	150 mg subcutâneo a cada 12 semanas
Placebo	Tratamento subcutâneo	Tratamento subcutâneo a cada 4 semanas

A população do estudo foi composta por 38,2% de homens e 61,8% de mulheres. A idade média foi de 40,4 (intervalo: 14 a 75) anos com 8 (6,5%) pacientes pediátricos (2 por braço de tratamento); 64,2% dos pacientes eram asiáticos e 35,8% eram caucasianos. Os pacientes incluídos no estudo apresentaram uma

subpontuação de pústulas na GPPGA de 1 (28,5%) ou 0 (71,5%), e apresentaram uma pontuação total na GPPGA de 1 (86,2%) ou 0 (13,8%). No momento da randomização, 74,8% dos pacientes eram tratados com terapia sistêmica para PPG, a qual foi descontinuada na randomização, no início do estudo.

Embora três (3) regimes posológicos tenham sido estudados no Effisayil 2, o regime posológico recomendado para a prevenção da exacerbação de PPG é uma dose de ataque 600 mg de SPEVIGO por via subcutânea, seguida de 300 mg subcutâneo administrado a cada 4 semanas (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). Os resultados resumidos a seguir são referentes ao regime posológico recomendado.

Pacientes que apresentaram exacerbação foram elegíveis para receber até duas doses open-label de 900 mg de SPEVIGO pela via intravenosa (vide seção 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR). O tratamento intravenoso para exacerbação ocorreu em dois pacientes (6,7%) do braço de tratamento com SPEVIGO para a dose recomendada e 15 (48,4%) pacientes no braço placebo.

O tratamento com a dose recomendada de SPEVIGO em comparação com o placebo resultou em melhora estatisticamente significativa com base nos desfechos primário e secundário principal (Tabela 2).

Tabela 2: Tempo para a primeira exacerbação de PPG e ocorrência de pelo menos uma exacerbação de PPG até a semana 48 (Effisayil 2)

	Placebo	Dose recomendada de SPEVIGO
Número de pacientes analisados (N)	31	30
Pacientes com exacerbação de PPG – N(%)*	16 (51,6)	3 (10,0)
Razão de Risco (do inglês “Hazard Ratio” - HR)** para o tempo para a primeira exacerbação versus o placebo (IC 95%)	0,16 (0,05; 0,54)	
Valor de p***	0,0005	
Diferença do risco para ocorrência de exacerbação de PPG versus o placebo (IC 95%)	-39,0% (-62,1; -15,9)	
Valor de p****	0,0013	

*O uso de tratamento intravenoso com SPEVIGO ou tratamento padrão prescrito pelo investigador para tratar a piora da PPG foram considerados como início de exacerbação de PPG.

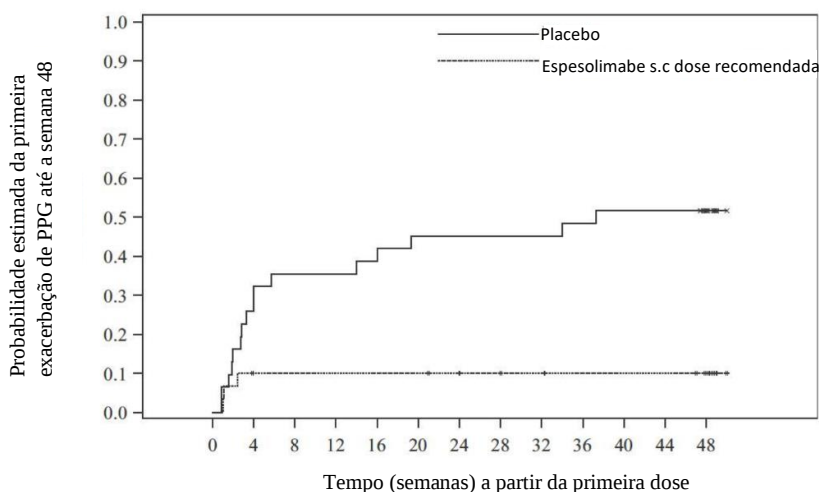
**Modelo de regressão de Cox estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização.

***Teste de log-rank estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização, valor de p unilateral.

****Teste de Cochran-Mantel-Haenszel após imputação múltipla, estratificado pelo uso de medicamentos sistêmicos para PPG na randomização, valor de p unilateral.

A eficácia da dose recomendada de SPEVIGO por via subcutânea em comparação com o placebo foi observada logo após a randomização e manteve-se até a Semana 48 (Figura 1).

Figura 1: Tempo para a primeira exacerbação de PPG até a semana 48 (Effisayil 2)



Pacientes em risco

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	17	16	15	15	11
Dose recomendada de espesolimabe subcutâneo	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	22	18

Os resultados dos desfechos primário e secundário principal foram geralmente consistentes nos subgrupos, incluindo sexo, idade, raça, índice de massa corporal (IMC), peso corporal, status da mutação do IL36RN, psoríase em placas concomitante, pontuação total de GPPGA no período basal, e independentemente de qualquer tratamento sistêmico de PPG na randomização.

Um dos dois pacientes pediátricos do braço placebo apresentou exacerbação de PPG. Nenhum dos dois pacientes pediátricos do braço com a dose recomendada de SPEVIGO apresentou exacerbação de PPG.

O tratamento com a dose recomendada de SPEVIGO por via subcutânea em comparação com o placebo reduziu o risco de agravamento da PSS (HR 0,42, IC 95% 0,20, 0,91, valor p nominal 0,0134) e piora do DLQI (HR 0,26, IC 95% 0,11, 0,62, valor de p-nominal 0,0010) até 48 semanas.⁴

Imunogenicidade^{1,2,3}

Para informações sobre imunogenicidade, vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS.

Referências bibliográficas:

1. Clinical Overview, spesolimab concentrate for solution for infusion (60mg/mL), treatment of flares in adult patients with Generalized Pustular Psoriasis. 2021. (c32483261).
2. Summary of Clinical Safety - Treatment of flares in adult patients with Generalized Pustular Psoriasis. 2021. (c32483404).
3. Integrated Summary of Immunogenicity. 2021. (c35356518-01).
4. Clinical Overview, Prevention of Generalized Pustular Psoriasis flares in adults and adolescents from 12 years of age.2023.(c39066603)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

• Mecanismo de ação

Espesolimabe, um antagonista do receptor da IL-36 (IL-36R), é um anticorpo monoclonal humanizado (imunoglobulina G1 (IgG1)) que bloqueia a sinalização do receptor da interleucina-36 humana (IL36R). A ligação de espesolimabe ao IL36R impede a ativação subsequente de IL36R por seus ligantes (IL36 α , β e γ) e a ativação à jusante de vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas. Mutações de perda de função de IL36RN (gene do antagonista de IL36R) causam aumento generalizado da sinalização através da IL-36 e autoinflamação grave associada à PPG.

SPEVIGO PROFISSIONAL

- **Farmacodinâmica**

Após o tratamento intravenoso com SPEVIGO, em pacientes com PPG, foram observados níveis reduzidos de proteína C-reativa (PCR), interleucina (IL)-6, citocinas mediadas por células T helper (Th1/Th17), marcadores de inflamação mediada por queratinócitos, mediadores neutrofílicos e citocinas pro-inflamatórias no soro e na pele na Semana 1, em comparação com o basal e foram associados com uma redução da gravidade clínica. Essas reduções nos biomarcadores tornaram-se mais acentuadas na última medição, na semana 8, no estudo clínico Effisayil 1.

- **Farmacocinética**

Um modelo farmacocinético populacional foi desenvolvido com base nos dados coletados de indivíduos saudáveis, pacientes com PPG e pacientes com outras doenças. Após uma única dose intravenosa de 900 mg, a área sob a curva $ASC_{0-\infty}$ (IC 95%) estimada pelo modelo farmacocinético populacional e a concentração máxima ($C_{máx}$) (IC 95%) em um paciente ADA-negativo típico com PPG foram 4750 (4510, 4970) $\mu\text{g}\cdot\text{dia/mL}$ e 238 (218, 256) $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Em alguns pacientes com valores de título de ADA > 4000, as concentrações plasmáticas de espesolimabe foram reduzidas, sem impacto aparente na farmacocinética em títulos de ADA abaixo de 4000. Após a dose de ataque de 600 mg de espesolimabe por via subcutânea, seguida de 300 mg de espesolimabe subcutâneo a cada 4 semanas, a concentração mínima média no estado de equilíbrio variou de 33,4 $\mu\text{g/mL}$ a 42,3 $\mu\text{g/mL}$.

Absorção

Após uma única administração subcutânea de espesolimabe em indivíduos saudáveis, o pico das concentrações plasmáticas foi atingido entre 5,5 e 7,0 dias após a administração. Após administração subcutânea no abdômen, a biodisponibilidade absoluta foi ligeiramente maior em doses mais altas com valores estimados de 58%, 65% e 72% nas doses de 150 mg, 300 mg e 600 mg, respectivamente. Com base em dados limitados, a biodisponibilidade absoluta com administração na coxa foi de aproximadamente 85% após a dose subcutânea de 300 mg de espesolimabe.

Distribuição

Com base na análise farmacocinética populacional, o volume típico de distribuição em estado de equilíbrio foi de 6,4 L.

Biotransformação

A via metabólica do espesolimabe não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humanizado IgG1, espera-se que o espesolimabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas de forma semelhante à IgG endógena.

Eliminação

Na faixa de dose linear (0,3 a 20 mg/kg), com base no modelo farmacocinético populacional, a depuração de espesolimabe (IC 95%) foi de 0,184 (0,175; 0,194) L/dia, em um paciente típico de PPG sem ADA e pesando 70 kg. A meia-vida terminal foi de 25,5 (24,4; 26,3) dias. A depuração do espesolimabe apresentou-se aumentada em alguns pacientes com valores de título de ADA > 4000.

Linearidade/não linearidade

Quando administrado por via intravenosa, espesolimabe exibiu farmacocinética linear com aumento proporcional à dose de exposição ao longo de intervalos de dose única de 0,3 a 20 mg/kg. Tanto a depuração (clearance -CL, na sigla em inglês) quanto a meia-vida terminal foram independentes da dose. Após administração única pela via subcutânea, a exposição ao espesolimabe aumentou ligeiramente mais do que a dose proporcional na faixa de dose de 150 mg a 600 mg, devido ao ligeiro aumento da biodisponibilidade em doses mais altas.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos / Gênero / Raça: com base em análises farmacocinéticas populacionais, idade, gênero e raça não exercem efeito na farmacocinética do espesolimabe.

Comprometimento hepático e renal: visto que é um anticorpo monoclonal, não se espera eliminação hepática ou renal de espesolimabe. Não foi realizado um estudo formal do efeito do comprometimento hepático ou renal na farmacocinética do espesolimabe.

Peso corporal: as concentrações de espesolimabe foram maiores em pacientes com menor peso corporal e menores em indivíduos com maior peso corporal. O impacto clínico do peso corporal nas concentrações plasmáticas de espesolimabe é desconhecido.

População pediátrica: a farmacocinética do espesolimabe em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos não foi estudada.

A farmacocinética plasmática de espesolimabe observada em adolescentes acima de 12 anos foi consistente com a observada em adultos. Não houve evidência de diferença na relação exposição-resposta em adolescentes em relação aos adultos.

Interações Medicamentosas (estudos)

Não foram realizados estudos formais de interações medicamentosas com espesolimabe.

- **Toxicologia**

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano.

Os estudos toxicológicos de dose repetida foram realizados em camundongos usando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo por injeção intravenosa, duas vezes por semana, durante 26 semanas em uma dose (50 mg/kg) que foi 5 vezes maior do que a dose que foi protetora em um modelo experimental de inflamação colônica do camundongo. Não foram observadas alterações adversas no peso corporal, consumo alimentar ou observações clínicas nesta dose. Não foram observados efeitos adversos quanto aos parâmetros da patologia clínica, incluindo hematologia, imunofenotipagem, bioquímica e histopatologia, inclusive em tecidos linfóides.

A especificidade de ligação do espesolimabe aos tecidos humanos foi avaliada em estudo de reatividade cruzada tecidual. Não foi observada ligação inesperada em tecido.

Toxicidade no Desenvolvimento e Reprodução

Estudos pré-clínicos realizados em camundongos utilizando um anticorpo substituto direcionado para IL-36R murina não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal ou fertilidade, em doses intravenosas de até 50 mg/kg duas vezes por semana.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com espesolimabe.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade com espesolimabe.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade grave ou com risco de vida ao SPEVIGO ou a qualquer um de seus excipientes (vide seção de Composição e 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade: de modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o número do lote administrado de SPEVIGO devem ser claramente registrados no prontuário do paciente.

Infecções: SPEVIGO pode aumentar o risco de infecções (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recidivante, os riscos potenciais e os benefícios clínicos esperados do tratamento devem ser considerados antes de prescrever SPEVIGO. O tratamento com SPEVIGO não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja tratada adequadamente. Os pacientes devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais ou sintomas de infecção clinicamente importante ocorrerem durante ou após o tratamento com SPEVIGO.

Se o paciente estiver em tratamento com SPEVIGO de administração subcutânea para prevenção de exacerbações de PPG e desenvolver uma infecção ativa clinicamente importante, o tratamento com

SPEVIGO deve ser interrompido. A retomada do tratamento pode ser considerada uma vez que a infecção seja resolvida ou tratada adequadamente.

Avaliação pré-tratamento para tuberculose: Os pacientes devem ser avaliados quanto a infecção por tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com SPEVIGO.

SPEVIGO não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa por tuberculose.

A terapia anti-TB deve ser considerada antes do início do tratamento com SPEVIGO em pacientes com TB latente ou histórico de TB em que um curso adequado de tratamento não possa ser confirmado. Durante e após o tratamento com SPEVIGO, os pacientes devem ser monitorados quanto aos sinais e sintomas de TB ativa.

Hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão:

Hipersensibilidade e reações relacionadas à infusão podem ocorrer com anticorpos monoclonais como SPEVIGO. A hipersensibilidade pode incluir reações imediatas, como anafilaxia e reações tardias, como reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS, da sigla em inglês).

Reações de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafiláticas foram reportadas por pacientes tratados com SPEVIGO (vide 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Se um paciente desenvolver sinais de anafilaxia ou outra hipersensibilidade grave, SPEVIGO deve ser descontinuado imediatamente e o tratamento adequado deve ser iniciado (vide 4. CONTRAINDICAÇÕES).

Uso em pacientes com exacerbações de Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG) com risco de vida: não há experiência do uso de espesolimabe em pacientes com uma exacerbação de PPG com risco de vida ou que requiera tratamento intensivo.

Uso concomitante com outros tratamentos para PPG: a segurança e eficácia de espesolimabe em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos, não foram avaliadas sistematicamente (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). No estudo clínico Effisayil 1 de tratamento de exacerbação de PPG, houve um período de washout para a maioria dos outros tratamentos (biológicos, outros tratamentos imunomoduladores sistêmicos), enquanto alguns tratamentos foram descontinuados antes do início do tratamento com espesolimabe sem necessidade de período de washout (metotrexato, ciclosporina, retinoides, tratamentos tópicos) (vide 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). O uso concomitante de outros imunossupressores e espesolimabe não é recomendado. No início do tratamento com espesolimabe, outros tratamentos de PPG devem ser interrompidos e outros tratamentos (por exemplo, com imunossupressores sistêmicos) não devem ser usados concomitantemente para tratar a exacerbação, a menos que o benefício previsto supere os riscos potenciais.

Retratamento: estão disponíveis dados de eficácia e segurança muito limitados para retratamento com espesolimabe para uma nova exacerbação de PPG subsequente. No Effisayil 1, cinco pacientes com PPG receberam retratamento para uma nova exacerbação subsequente, com acompanhamento mínimo de 8 semanas.

Imunizações: não foram realizados estudos específicos em pacientes que receberam recentemente vacinas virais vivas ou bacterianas vivas. O intervalo entre a vacinação com vacinas vivas e o início da terapia com SPEVIGO deve ser de pelo menos 4 semanas. As vacinas vivas não devem ser administradas durante e por pelo menos 16 semanas após o tratamento com SPEVIGO.

Antes do início do tratamento com SPEVIGO para prevenção da exacerbação de PPG, deve-se considerar a conclusão de todas as imunizações apropriadas de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Neuropatia periférica: O potencial de desenvolvimento de neuropatia periférica com SPEVIGO é desconhecido. Casos de neuropatia periférica foram relatados em estudos clínicos com espesolimabe. Os médicos devem estar atentos para sintomas potencialmente indicativos de neuropatia periférica de início recente.

Excipientes:

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “livre de sódio”.

SPEVIGO contém polissorbato 20

A seringa preenchida contém 0,4 mg de polissorbato 20 em 1 mL. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

- **Gravidez, Lactação e Fertilidade**

Gravidez: Os dados limitados sobre o uso de SPEVIGO em mulheres grávidas são insuficientes para determinar se existem riscos do medicamento relacionados à gravidez. A IgG humana é conhecida por atravessar a barreira placentária; portanto, SPEVIGO pode ser transmitido da mãe para o feto em desenvolvimento. Estudos pré-clínicos utilizando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à toxicidade reprodutiva (vide seção “Segurança não-clínica” em 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS). Como medida de precaução, recomenda-se evitar o uso de SPEVIGO durante a gestação, a menos que o benefício clínico esperado supere claramente os riscos potenciais.

Lactação: não se sabe se o espesolimabe é excretado no leite humano. Não há dados quanto aos efeitos sobre o bebê amamentado ou sobre os efeitos na produção de leite. Espesolimabe é um anticorpo monoclonal e espera-se que esteja presente no leite humano. Um risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão quanto a descontinuar a amamentação ou se abster da terapia com SPEVIGO levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade: não existem dados disponíveis sobre o efeito do espesolimabe na fertilidade humana. Estudos pré-clínicos em camundongos usando um anticorpo monoclonal substituto anti-IL36R específico do camundongo não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos em relação à fertilidade devido ao antagonismo do IL36R.

SPEVIGO está classificado na categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas**

SPEVIGO não exerce influência ou exerce uma influência não significativa sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

- **Pacientes pediátricos**

A segurança e eficácia de SPEVIGO foram estabelecidas em adolescentes com PPG de 12 anos de idade ou mais (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Não existem dados clínicos em crianças com idade inferior a 12 anos. Não há uso relevante de espesolimabe em crianças com idade inferior a 12 anos.

- **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose. Há informações limitadas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

- **Pacientes com comprometimento renal e/ou hepático**

SPEVIGO não foi formalmente estudado nessas populações de pacientes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Em pacientes com PPG, não se espera que espesolimabe cause interações com citocromo (CYP) mediadas por citocinas.

As vacinas vivas não devem ser administradas simultaneamente com SPEVIGO (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A experiência com a utilização de espesolimabe em combinação com imunossupressores em pacientes com PPG é limitada (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

- **SPEVIGO solução injetável em seringa preenchida para prevenção da exacerbação de PPG:**

Armazenar em geladeira (de 2°C a 8°C), proteger da luz. Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

O prazo de validade de SPEVIGO solução injetável em seringa preenchida é de 24 meses partir da data de fabricação.

A seringa preenchida de SPEVIGO não deve ser utilizada se estiver congelada, mesmo que tenha sido descongelada.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SPEVIGO solução injetável em seringa preenchida é uma solução incolor a levemente amarela-acastanhada, clara a levemente opalescente. Não use o medicamento se ele estiver turvo ou com flocos ou partículas grandes.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com SPEVIGO deve ser iniciado e supervisionado por médicos experientes no cuidado aos pacientes com doenças inflamatórias da pele.

O tratamento com SPEVIGO pode ser iniciado com a seringa preenchida para injeção subcutânea para prevenir exacerbações de PPG ou com uma dose intravenosa de SPEVIGO para tratar uma exacerbação de PPG.

SPEVIGO solução injetável em seringa preenchida destina-se somente à administração subcutânea para prevenção de exacerbação de PPG.

SPEVIGO solução para diluição para infusão destina-se somente para administração intravenosa para tratamento de exacerbação da PPG.

- **Posologia**

- Posologia recomendada para prevenção de exacerbações da PPG:

A dose recomendada de SPEVIGO para prevenção de exacerbação de PPG em adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade é uma dose de ataque subcutânea de 600 mg (quatro injeções de 150 mg), seguida de 300 mg (duas injeções de 150 mg) administrados por via subcutânea a cada 4 semanas.

SPEVIGO não foi estudado em pacientes com peso inferior a 40 kg. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita a esses pacientes (ver seção 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Farmacocinética).

Tratamento de exacerbação de PPG durante a administração subcutânea para prevenção da PPG:

Se um paciente apresentar uma exacerbação de PPG enquanto estiver recebendo SPEVIGO subcutâneo, a exacerbação de PPG pode ser tratada com SPEVIGO intravenoso (vide abaixo a seção Dose recomendada para tratamento de exacerbação de PPG).

Iniciando ou reiniciando a administração subcutânea para prevenção da PPG após tratamento intravenoso para exacerbação de PPG: Quatro semanas após o tratamento com SPEVIGO intravenoso, pode-se iniciar ou reiniciar a administração de SPEVIGO subcutâneo com uma dose de 300 mg (duas injeções de 150 mg) administrada a cada 4 semanas. Uma dose de ataque subcutânea não é necessária.

Dose esquecida:

Se uma dose for esquecida, ela deve ser administrada o mais rápido possível. Manter a data da próxima dose conforme programado, sem alterá-la por causa da dose esquecida.

- **Modo de usar**

- **Modo de usar – SPEVIGO em seringa preenchida (solução injetável) para prevenção da exacerbação de PPG:**

A injeção deve ser administrada por via subcutânea na parte superior das coxas ou abdômen (ver seção Instruções para Manuseio e Uso). A seringa preenchida de SPEVIGO não deve ser aplicada em áreas onde a pele está sensível, machucada, eritematosa, endurecida ou com cicatrizes.

Se uma dose de ataque de 600 mg de SPEVIGO por via subcutânea for necessária, a dose de ataque deve ser administrada por um profissional de saúde. Um local de injeção diferente deve ser escolhido para cada injeção, a pelo menos 2 cm de distância dos outros locais de injeção.

Para as doses subcutâneas subsequentes de 300 mg de SPEVIGO, se o profissional de saúde determinar que é apropriado, os pacientes podem realizar a autoaplicação ou seus cuidadores podem administrar a seringa preenchida de SPEVIGO após treinamento adequado na técnica de injeção subcutânea.

Para uma dose subsequente completa de 300 mg é necessária a aplicação de 2 (duas) seringas preenchidas de 150 mg uma logo após a outra. Um local de injeção diferente deve ser escolhido para cada uma das duas injeções, a pelo menos 2 cm de distância um do outro.

- **Instruções para manuseio e uso**

- **Instruções de uso – SPEVIGO em seringa preenchida (solução injetável) para prevenção da exacerbação de PPG:**

Estas instruções de manuseio e uso da seringa preenchida de SPEVIGO contêm informações sobre como injetar o produto, considerando a administração subsequente de 2 seringas preenchidas.

Leia estas instruções de manuseio e uso antes de usar SPEVIGO pela primeira vez e cada vez que usar o medicamento novamente, pois pode haver novas informações.

Estas informações não substituem a conversa entre paciente ou cuidadores/responsáveis com o profissional de saúde sobre a condição médica ou tratamento do paciente. O profissional de saúde deve mostrar a forma correta de injetar SPEVIGO antes que o paciente ou cuidador tente injetar o medicamento pela primeira vez.

O profissional de saúde prescreveu uma dose de SPEVIGO que requer duas injeções para atingir uma dose completa. Deve ser injetado o conteúdo das 2 (duas) seringas preenchidas que estão na embalagem do produto para atingir a dose completa.

SPEVIGO é para uso único. NÃO reutilize a seringa preenchida.

Conhecendo SPEVIGO em seringa preenchida:

SPEVIGO é apresentado em uma seringa preenchida com um envoltório de segurança. A agulha é puxada de volta para o envoltório de segurança após a injeção. A Figura 4 mostra a seringa preenchida de SPEVIGO antes e depois do uso com o envoltório de segurança ativado.

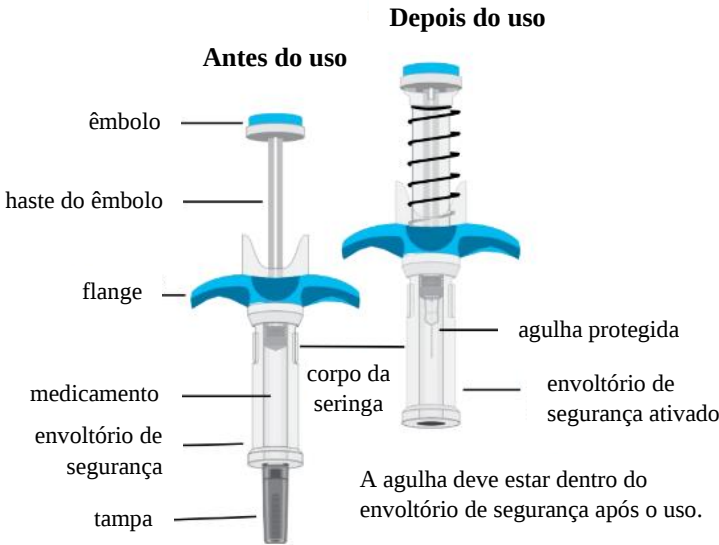
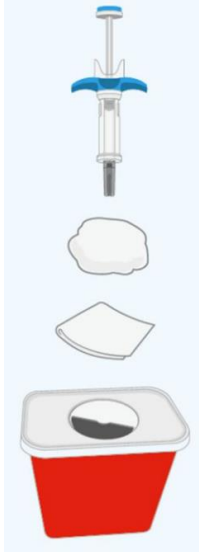
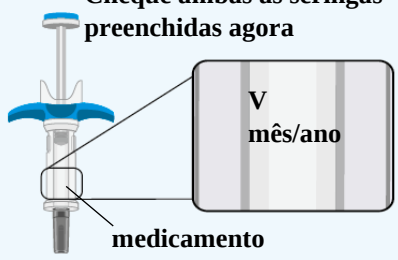
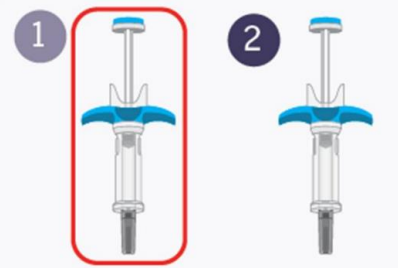


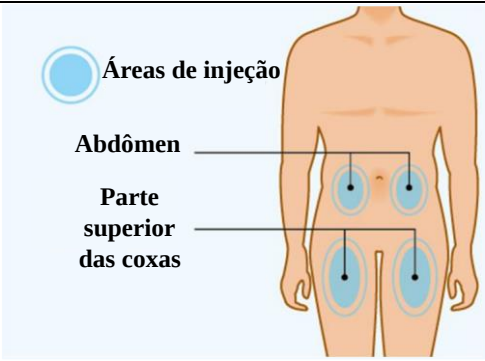
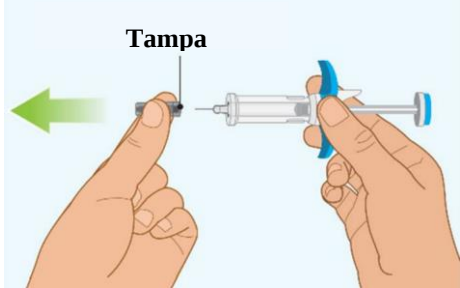
Figura 4: SPEVIGO antes e após o uso com o envoltório de segurança ativado.

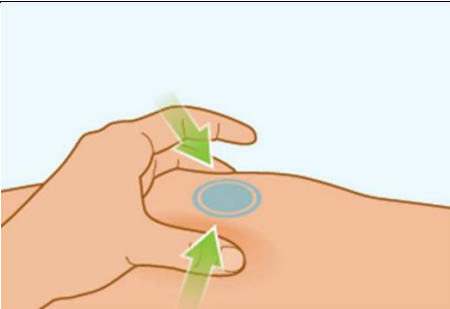
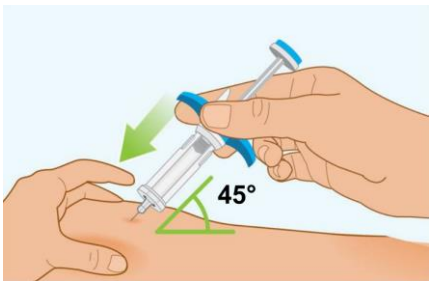
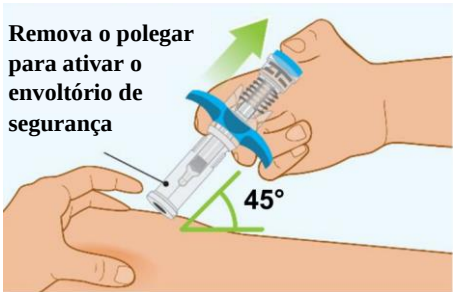
Informações importantes antes de injetar SPEVIGO:

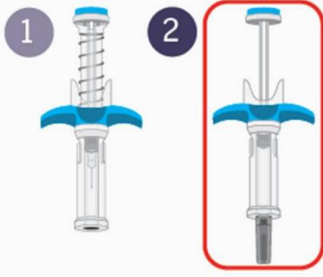
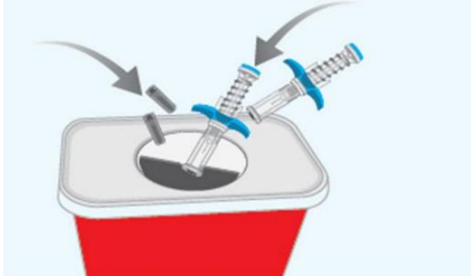
- Deve ser injetado o conteúdo das 2 (duas) seringas preenchidas de SPEVIGO para administrar uma dose completa.
- Inspecionar a embalagem do produto para ter certeza de que é o medicamento correto, de que o número de seringas preenchidas para a dose prescrita está correto, de que não existe qualquer dano e verificar o prazo de validade.
- NÃO use SPEVIGO se o líquido estiver turvo ou com flocos ou partículas grandes.
- NÃO use SPEVIGO se estiver com o prazo de validade vencido.
- NÃO use SPEVIGO se a seringa preenchida tiver caído.
- NÃO remova a tampa até que esteja tudo pronto para a aplicação da injeção.
- Injetar SPEVIGO sob a pele (injeção subcutânea) na parte superior das coxas ou na área do estômago (abdômen). NÃO injete SPEVIGO em nenhuma outra área do corpo.
- Mantenha SPEVIGO e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

PASSO 1		Coletando os suprimentos
 2 seringas preenchidas de SPEVIGO 2 algodões ou gazes (não incluídos) 2 lenços umedecidos com álcool (não incluídos) 1 recipiente para descarte de objetos cortantes		• Retire a embalagem de SPEVIGO do refrigerador e retire as seringas preenchidas da embalagem. • Reúna os suprimentos listados e coloque-os em uma superfície limpa e plana em uma área bem iluminada. • Se você não tiver todos os suprimentos listados, entre em contato com o farmacêutico. • Para descarte, consulte o passo 10: “Descarte de seringas preenchidas e tampas usadas de SPEVIGO.”
PASSO 2		Preparando para injetar SPEVIGO

Traga o medicamento para temperatura ambiente  Lave as mãos 	- Aguarde de 15 a 30 minutos para que o medicamento atinja a temperatura ambiente para evitar desconforto durante a aplicação. NÃO acelere o processo de aquecimento de forma alguma, como usando o micro-ondas ou colocando a seringa em água morna. - NÃO deixe as seringas preenchidas expostas à luz solar direta. - Lave bem as mãos com água e sabão e seque-as.
PASSO 3	Inspecionando as seringas preenchidas
Cheque ambas as seringas preenchidas agora 	Verifique as 2 seringas preenchidas: - Certifique-se de que o nome do medicamento e a dose nas seringas preenchidas correspondem à dose prescrita. - Verifique o prazo de validade nas 2 seringas preenchidas. NÃO use se estiver com o prazo de validade (V) vencido. - Verifique se as 2 seringas preenchidas possuem danos, rachaduras e vazamentos. NÃO use se qualquer parte das seringas preenchidas parecer rachada, quebrada ou vazando. - Certifique-se de que o medicamento nas 2 seringas preenchidas é incolor a ligeiramente amarelo. Pode conter pequenas partículas brancas ou claras. NÃO use se o medicamento estiver turvo ou com flocos ou partículas grandes. - É normal ver bolhas de ar, não é necessário retirá-las. - NÃO use se as seringas preenchidas de SPEVIGO tiverem caído.
Preparando a primeira injeção	
	Prepare a primeira das duas injeções. Lembre-se, será necessário repetir os seguintes passos com a segunda seringa preenchida imediatamente após a primeira injeção. São necessárias duas injeções para uma dose completa.
PASSO 4	Escolhendo o local de injeção
	Escolha um local de injeção. - A aplicação pode ser feita: - na parte superior das coxas ou - na área do estômago (abdômen), exceto no raio de 5 cm ao redor do umbigo.

 Áreas de injeção Abdômen Parte superior das coxas	• Escolha um local de injeção diferente cada vez que injetar, a pelo menos 2 cm de distância do local da última injeção. • NÃO injete em uma área perto da cintura ou umbigo. • NÃO injete em áreas sensíveis, machucadas, vermelhas, duras ou com cicatrizes. • NÃO injete através da roupa.
PASSO 5	Limpendo o local de injeção
	• Limpe o local da injeção com um lenço umedecido em álcool e deixe secar ao ar. • NÃO toque nesta área novamente antes de injetar. • NÃO abane ou sopre na área limpa.
PASSO 6	Removendo a tampa
 Tampa	• Segure a seringa preenchida pelo flange com uma mão. Com a outra mão, puxe a tampa para fora. ○ NÃO puxe ou segure a haste do êmbolo. ○ NÃO torça a tampa. Torcer a tampa pode danificar a agulha. ○ NÃO use a seringa preenchida se a agulha estiver torta ou danificada. Se você acidentalmente dobrar a agulha, NÃO tente endireitá-la. • Coloque a tampa de lado. • Use imediatamente após remover a tampa. ○ NÃO tente reencapar a agulha. Reencapar pode levar a lesões por picada de agulha. ○ NÃO toque na agulha nem deixe a agulha tocar em nada antes de injetar.
PASSO 7	Fazendo uma prega na pele

	• Aperte suavemente a área de pele limpa ao redor do local da injeção e segure-a com firmeza. • Mantenha a pele pinçada (prega) durante toda a injeção. Injetar sob a pele da prega. • NÃO solte até ter removido a agulha da pele no final da aplicação.
PASSO 8	Antes de injetar, revise as etapas A, B e C para aprender a maneira correta de injetar
Importante: NÃO mover a seringa preenchida quando inserir a agulha na pele, enquanto estiver injetando ou quando remover a agulha da pele.	
 A) Inserindo a agulha	• Segure a seringa preenchida pelo flange azul. Evite tocar na parte azul do êmbolo. • Usando um movimento rápido de “dardo”, insira a agulha na pele pinçada em um ângulo de aproximadamente 45 graus. • NÃO mova a agulha durante a inserção ou durante a injeção.
 B) Injetando o medicamento	Para injetar SPEVIGO: • Use o polegar para pressionar lentamente a parte azul do êmbolo empurrando a haste do êmbolo para dentro do corpo da seringa. • Continue pressionando a parte azul do êmbolo até que a haste do êmbolo tenha se movido totalmente para baixo. • Certifique-se de que a parte azul do êmbolo não pode mais ser pressionada para que o envoltório de segurança integrado possa ser ativado.
 C) Verificar se a injeção foi completa	• Remova lentamente o polegar da parte azul do êmbolo para mover a agulha para fora da pele e para cima, no envoltório de segurança. ○ Verifique se o êmbolo salta para trás e se a agulha está dentro do envoltório de segurança. ○ Se a agulha não estiver dentro do envoltório de segurança, chame o profissional de saúde. O paciente pode não ter recebido uma dose completa. • Se houver sangramento, pressione um algodão ou gaze no local por alguns segundos. • NÃO esfregue o local da injeção. • Aplique um esparadrapo se necessário.
PASSO 9	Segunda injeção

	• Escolha um local de injeção diferente. O novo local de injeção deve estar a pelo menos 2 cm de distância do local da última injeção. • Pegue a segunda seringa preenchida. • Repita os passos 4 a 8 imediatamente. • Em seguida, continue no passo 10. Importante: O conteúdo das 2 seringas preenchidas de SPEVIGO deve ser injetado para uma dose completa.
PASSO 10	Descarte das seringas e tampas usadas de SPEVIGO
	• Coloque as seringas e tampas usadas em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso. • NÃO descarte as seringas no lixo doméstico. • O médico, farmacêutico ou enfermeiro irá explicar ao paciente como descartar o recipiente de descarte de objetos cortantes cheio. • NÃO reutilize as seringas preenchidas. Importante: Sempre mantenha o recipiente para descarte de objetos cortantes fora do alcance de crianças.

• Populações especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose. Há informações limitadas em pacientes com 65 anos de idade ou mais.

Pacientes com comprometimento renal e/ou hepático

SPEVIGO não foi estudado nessas populações de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

SPEVIGO foi estudado em estudos clínicos que incluíram 183 pacientes com PPG.

Os dados de segurança apresentados a seguir são baseados em dois estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, comparando o tratamento com SPEVIGO ao placebo (Effisayil 1 e Effisayil 2, vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA) em pacientes com Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG), sete estudos clínicos com SPEVIGO, duplo-cegos, controlados por placebo, para outras doenças, bem como em estudos de extensão abertos e na experiência pós-comercialização.

Nos estudos clínicos, as reações adversas mais frequentemente relatadas associadas a SPEVIGO foram infecções.

Resumo tabulado das reações adversas

As reações adversas apresentadas a seguir são classificadas conforme suas frequências, as quais são definidas como: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100 - < 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10.000$) e reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada com base nos dados disponíveis).

Tabela 3: Resumo das Reações adversas

Terminologia MedDRA – Classes de sistemas e Órgãos	Frequência
Infecções e infestações	
Infecção do trato urinário	Comum
Infecção das vias aéreas superiores	Muito comum
Distúrbios do sistema imune	
Hipersensibilidade ^a	Desconhecida
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Prurido	Comum
Distúrbios gerais e no local de administração	
Reações no local da injeção*	Muito comum ^b
Fadiga	Comum

^areportada em estudos estendidos aberto e experiência pós-comercialização

^bNão relatado no Effisayil-1

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infecções: Durante a semana 1 do estudo Effisayil-1, período em que houve controle por placebo, as infecções foram relatadas em 17,1% dos pacientes tratados com SPEVIGO em comparação a 5,6% dos pacientes tratados com placebo. No estudo Effisayil 1, infecção grave (infecção do trato urinário) foi relatada em 1 paciente (2,9%) no grupo SPEVIGO e em nenhum paciente no grupo placebo. Durante o período de 48 semanas no estudo Effisayil-2, em que houve controle por placebo, as infecções foram relatadas em 33,3% dos pacientes tratados com SPEVIGO e 33,3% dos pacientes tratados com placebo. No estudo Effisayil 2, infecções graves foram relatadas em 3 pacientes (3,2%) no grupo SPEVIGO e em nenhum paciente no grupo placebo.

As infecções observadas em estudos clínicos com espesolimabe foram geralmente leves a moderadas, sem padrão estabelecido em relação ao patógeno ou tipo de infecção.

Hipersensibilidade: A hipersensibilidade compreende reações sistêmicas de hipersensibilidade imediata, incluindo reações anafiláticas. Reações sistêmicas de hipersensibilidade imediata foram relatadas em estudos de extensão abertos e no contexto de pós-comercialização.

Reações no local da injeção: as reações no local da injeção incluem eritema, inchaço, dor, endurecimento, calor, esfoliação, pápula, prurido, erupção cutânea e urticária. As reações no local da injeção foram geralmente de gravidade leve a moderada.

População pediátrica:

Os dados disponíveis para adolescentes são limitados (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA). Nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada com base no número limitado de pacientes pediátricos tratados.

Imunogenicidade

Como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção de formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio.

Em pacientes com PPG tratados com espesolimabe no estudo Effisayil-1, anticorpos antimedicação (ADA, na sigla em inglês) formaram-se com um início mediano de 2,3 semanas. Após a administração intravenosa de 900 mg de espesolimabe, 24% dos pacientes apresentaram um título máximo de ADA maior que 4000 e foram positivos para anticorpos neutralizantes (Nab, na sigla em inglês) até o final do estudo (Semanas 12 a 17). No estudo Effisayil-2, a mediana de início de formação de ADA foi de 8 semanas. 24% dos pacientes apresentaram título máximo de ADA superior a 4000 e foram positivos para Nab após a administração de uma dose de ataque de 600 mg de espesolimabe por via subcutânea seguida de 300 mg de espesolimabe por via subcutânea a cada 4 semanas, por um período total de 48 semanas.

No estudo Effisayil-1, após a administração de espesolimabe pela via intravenosa, as mulheres pareceram ter maior imunogenicidade; a porcentagem de indivíduos com título de ADA superior a 4000 foi de 30% em mulheres e 12% em homens, respectivamente. No estudo Effisayil-2, após a administração de espesolimabe por via subcutânea, os dados de resposta de imunogenicidade em homens versus mulheres foram inconclusivos.

Em indivíduos com títulos de ADA abaixo de 4000, não houve impacto aparente na farmacocinética do espesolimabe. Na maioria dos indivíduos com valores de título de ADA superiores a 4000, as concentrações plasmáticas de espesolimabe foram significativamente reduzidas após atingir este título de ADA.

Como a maioria dos pacientes não apresentou uma nova exacerbação subsequente no estudo Effisayil-1, os dados sobre retratamento de pacientes com ADA (n = 4) são limitados. Atualmente, se desconhece se existe uma correlação entre a presença de ADA e a manutenção da eficácia ou reações de hipersensibilidade após novo tratamento com espesolimabe.

Em pacientes recebendo a dose recomendada de SPEVIGO no estudo Effisayil-2 (vide seção 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA), as concentrações mínimas médias em pacientes ADA-positivos com títulos superiores a 4000 foram aproximadamente 77% a 107% das concentrações mínimas em pacientes ADA-negativos ou ADA-positivos com títulos $\leq$ 4000. Após administração subcutânea de espesolimabe, não houve impacto aparente da presença de ADA na eficácia.

10. SUPERDOSE

Não existe experiência clínica com superdose de SPEVIGO.

A maior dose de SPEVIGO administrada em estudos clínicos foi de 1200 mg, intravenoso ou subcutâneo. Eventos adversos observados em indivíduos que recebem doses únicas ou repetidas de até 1200 mg foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de SPEVIGO.

Em caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para que quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e tratamento sintomático sejam instituídos de maneira adequada.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0367.0179

Importado e Registrado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes – São Paulo – SP – CEP 04794-000
CNPJ: 60.831.658/0001-77
SAC 0800 7016633

Produzido por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Biberach an der Riss – Alemanha

Venda sob prescrição



07-7455643 / SI25-03

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
25/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2025	--	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/11/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
28/02/2025	0289020/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2025	0289020/25-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/02/2025	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
17/01/2025	0074508/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	0074508/25-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/01/2025	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
19/12/2024	1737273/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2024	1737273/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/12/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML

Histórico de Alteração da Bula

04/12/2024	1658486/24-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2024	1052675/23-7	11922 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 36. Alteração da descrição ou composição do produto terminado - Maior	22/01/2024	APRESENTAÇÕES VIA DE ADMINISTRAÇÃO COMPOSIÇÃO 1. INDICAÇÃO	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML 150 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML
				1052605/23-6	11967 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77a. Inclusão ou modificação de indicação terapêutica	04/11/2024	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS		
				1052610/23-2	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	04/11/2024	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
24/08/2023	0894507/23-1	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/02/2022	0578774/22-2	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	27/03/2023	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	60 MG/ML SOL DIL INFUS CT 2 FA VD TRANS X 7,5 ML

1 Informar quais itens da bula foram alterados, conforme a RDC 47/09.

2 Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

3 Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.