

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Spevigo 450 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 450 mg spesolimabu v 7,5 ml.

Jeden ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 60 mg spesolimabu.

Po naředění obsahuje jeden ml roztoku 9 mg spesolimabu (viz bod 6.6).

Speolimab se připravuje v ovariálních buňkách křečička čínského rekombinantní DNA technologií.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý až lehce opalizující, bezbarvý až lehce hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Spevigo je indikován k léčbě vzplanutí generalizované pustulózní psoriázy (GPP) u dospělých pacientů v monoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů se zánětlivými kožními onemocněními.

Dávkování

Doporučená dávka je jedna dávka 900 mg (2 injekční lahvičky po 450 mg) podaná jako intravenózní infuze.

Pokud příznaky vzplanutí přetrvávají, lze 1 týden po úvodní dávce podat další dávku 900 mg.

Klinické údaje týkající se následných vzplanutí jsou velmi omezené (viz bod 4.4).

Klinické údaje týkající se současného použití jiných léčivých přípravků k léčbě GPP a spesolimabu jsou omezené. Spesolimab se při léčbě vzplanutí GPP nemá používat v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě GPP, např. se systémovými imunosupresivy (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Spesolimab nebyl u těchto populací pacientů hodnocen. Obecně se neočekává, že by tato onemocnění měla na farmakokinetiku monoklonálních protilátek klinicky relevantní vliv, a úprava dávky se nepokládá za nezbytnou.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost spesolimabu u dospívajících ve věku 12 až 18 let nebyly dosud stanoveny.

Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití spesolimabu u dětí ve věku do 12 let není relevantní.

Způsob podání

Tento léčivý přípravek je určen pouze k podání intravenózní infuzí. Přípravek nemá být podáván jako intravenózní tlaková infuze ani jako bolus.

Přípravek se po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) podává po dobu 90 minut jako kontinuální intravenózní infuze intravenózní linkou se sterilním, nepyrogenním in-line filtrem s nízkou vazbou proteinů (velikost pórů 0,2 mikronu). Stejným intravenózním přístupem nemá být současně podávána žádná další infuze.

V případě zpomalení nebo dočasného zastavení infuze nemá celková doba infuze (včetně doby zastavení) přesáhnout 180 minut (viz bod 4.4).

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Závažná nebo život ohrožující hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4).

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Infekce

Spesolimab může zvýšit riziko infekcí (viz bod 4.8).

U pacientů s chronickou infekcí nebo recidivující infekcí v anamnéze je třeba předtím, než bude spesolimab předepsán, zvážit potenciální rizika a předpokládaný klinický přínos léčby. U pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí se léčba spesolimabem nemá zahajovat, dokud infekce neodezní nebo není příslušně léčena. Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali radu lékaře, pokud se u nich po léčbě spesolimabem objeví známky nebo příznaky klinicky významné infekce.

Vyšetření před zahájením léčby u tuberkulózy

Před zahájením léčby spesolimabem je třeba u pacientů vyšetřit přítomnost infekce tuberkulózy (TBC). U pacientů s aktivní infekcí TBC je spesolimab kontraindikován (viz bod 4.3).

U pacientů s latentní TBC, s TBC v anamnéze nebo možným předchozím kontaktem s osobami s aktivní tuberkulózou, u nichž nelze potvrdit absolvování odpovídající léčby, je třeba před zahájením léčby spesolimabem zvážit nasazení léčby TBC. Po léčbě spesolimabem je třeba sledovat, zda se u pacientů neobjeví známky a příznaky aktivní TBC.

Hypersenzitivita a reakce spojené s infuzí

Při použití monoklonálních protilátek, jako je spesolimab, se může vyskytnout hypersenzitivita a reakce spojené s infuzí. Hypersenzitivita může zahrnovat bezprostřední reakce, jako je anafylaxe, i opožděné reakce, jako je léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Pokud se u pacienta rozvinou známky anafylaxe nebo jiné závažné hypersenzitivity, je nutné léčbu spesolimabem okamžitě ukončit a zahájit odpovídající léčebné postupy (viz bod 4.3).

Jestliže se u pacienta rozvine mírná nebo středně závažná hypersenzitivita během infuze, léčbu je třeba zastavit a zvážit nasazení odpovídající léčby (např. systémová antihistaminika a/nebo kortikosteroidy). Po odeznění reakce lze infuzi znovu zahájit pomalejší rychlostí s jejím postupným zvyšováním a dokončit ji (viz bod 4.2).

Použití u pacientů se vzplanutím GPP představujícím bezprostřední ohrožení na životě

U pacientů se vzplanutím GPP představujícím bezprostřední ohrožení na životě nebo se vzplanutím vyžadujícím léčbu v rámci intenzivní péče nejsou s použitím spesolimabu žádné zkušenosti.

Současné použití s jinými léčivými přípravky k léčbě GPP

Bezpečnost a účinnost spesolimabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologických, nebyly systematicky hodnoceny (viz bod 4.5). V klinické studii léčby vzplanutí GPP bylo u většiny jiných léčivých přípravků (biologických, jiných systémových imunomodulačních přípravků) potřebné vymývací období, ale jiné léčivé přípravky byly vysazeny před zahájením léčby spesolimabem, aniž by bylo vymývací období nutné (methotrexát, cyklosporin, retinoidy, lokální léčiva) (viz bod 5.1). Současné použití jiných imunosupresiv a spesolimabu se nedoporučuje. Při zahájení léčby spesolimabem mají být jiné léčivé přípravky k léčbě GPP vysazeny a jiné léčivé přípravky (např. systémová imunosupresiva) nemají být při léčbě vzplanutí GPP používány současně.

Přeléčení

U přeléčení následného nového vzplanutí GPP spesolimabem jsou dostupné pouze velmi omezené údaje o účinnosti a bezpečnosti. Jsou dostupné údaje od pěti pacientů s GPP, kteří byli přeléčení při následném novém vzplanutí GPP a byli dále sledováni minimálně po dobu 8 týdnů.

Imunizace

Není známo, zda má spesolimab vliv na účinnost vakcín.

U pacientů léčených spesolimabem nejsou dostupné žádné údaje o potenciálním sekundárním přenosu infekce živými vakcínami (viz bod 4.5). Interval mezi podáním živé vakcíny a zahájením léčby spesolimabem má být alespoň 4 týdny. Živé vakcíny se nemají podávat dříve než 16 týdnů po léčbě spesolimabem.

Periferní neuropatie

Potenciál vzniku periferní neuropatie při podání spesolimabu není znám. V klinických hodnoceních se spesolimabem byly hlášeny případy periferní neuropatie. Je třeba, aby lékaři pozorně sledovali, zda se nevyskytnou symptomy indikující případnou nově vzniklou periferní neuropatii.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neočekává se, že by spesolimab při léčbě vzplanutí generalizované pustulózní psoriázy (GPP) způsobil cytokinem zprostředkovanou interakci na úrovni enzymů CYP.

Současně se spesolimabem nemají být podávány živé vakcíny (viz bod 4.4).

Zkušenosti s použitím spesolimabu v kombinaci s imunosupresivou u pacientů s GPP jsou omezené (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání spesolimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Neklinické studie reprodukční toxicity využívající zástupnou monoklonální protilátku specifickou proti myšimu IL36R nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Je známo, že lidský imunoglobulin (IgG) prostupuje placentární bariérou. Podávání spesolimabu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Údaje o vylučování spesolimabu do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici. U člověka dochází k vylučování protilátek proti IgG do mateřského mléka během několika prvních dnů po porodu. Jejich koncentrace poté rychle klesá. V důsledku toho může v průběhu několika prvních dnů dojít k přenosu protilátek proti IgG do těla kojenců prostřednictvím mateřského mléka. V tomto krátkém období nelze riziko pro kojené děti vyloučit. Poté lze spesolimab během období kojení používat, pokud je to klinicky indikováno. Pokud došlo k léčbě v době před několika posledními měsíci těhotenství, je možné kojení zahájit ihned po porodu.

Fertilita

Údaje o účinku spesolimabu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na myších využívající zástupnou monoklonální protilátku specifickou proti myšimu IL36R nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu, které by vyplývaly z antagonismu IL36R (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Spevigo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly infekce (17,1 %), jako závažná byla u 1 pacienta (2,9 %) hlášena infekce močových cest.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 1 je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených v klinických hodnoceních. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klasifikace tříd orgánových systémů MedDRA (System Organ Class, SOC) a kategorie frekvence pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence
<i>Infekce a infestace</i>	Infekce ^{a)}	Velmi časté
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Pruritus	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Reakce v místě injekce	Velmi časté ^{b)}
	Únava	Časté

^{a)} Nejčastěji hlášené infekce byly infekce močových cest (časté) a infekce horních cest dýchacích (časté).

^{b)} Ve studii Effisayil 1 nebylo hlášeno.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V průběhu placebem kontrolovaného období studie Effisayil 1 trvajícího 1 týden byly infekce hlášeny u 17,1 % pacientů léčených spesolimabem ve srovnání s 5,6 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo. Závažné infekce (infekce močových cest) byly hlášeny u 1 pacienta (2,9 %) ve skupině se spesolimabem a u žádného pacienta ve skupině s placebem. Infekce pozorované v klinických hodnoceních se spesolimabem byly zpravidla mírné až středně závažné. Ve vztahu k patogenu ani typu infekce nebyl zjištěn žádný výrazný společný prvek.

Reakce v místě injekce

Reakce v místě injekce zahrnují erytém v místě injekce, zduření v místě injekce, bolest v místě injekce, induraci v místě injekce a teplo v místě injekce. Reakce v místě injekce byly zpravidla mírné až střední závažnosti.

Imunogenita

U pacientů s GPP léčených spesolimabem ve studii Effisayil 1 se protilátky proti léčivému přípravku (anti-drug antibodies, ADA) tvořily s mediánem doby vzniku v délce 2,3 týdne. Po intravenózním podání spesolimabu v dávce 900 mg mělo 24 % pacientů maximální titer ADA větší než 4 000 a do doby ukončení hodnocení (12. až 17. týden) byli tito pacienti pozitivní na neutralizační protilátku. Zdálo se, že ženy mají výraznější imunogenní odpověď; procentní podíl pacientů s titrem ADA větším než 4 000 byl 30 % u žen a 12 % u mužů.

U některých pacientů s hodnotou titru ADA $> 4\ 000$ byla koncentrace spesolimabu v plazmě snížena, hodnoty titru ADA nižší než 4 000 však neměly žádný zjevný vliv na farmakokinetiku.

Protože u většiny pacientů nedošlo ve studii Effisayil 1 k následnému novému vzplanutí GPP, jsou údaje o přeléčení pacientů s ADA (n = 4) omezené. V současnosti není známo, zda existuje korelace mezi přítomností ADA na spesolimab a zachováním účinnosti nebo hypersenzitivními reakcemi po přeléčení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka spesolimabu podaná v klinických hodnoceních byla 1 200 mg. Nežádoucí účinky pozorované u subjektů, jimž byla podána jedna dávka nebo opakované dávky ve výši až 1 200 mg, byly konzistentní se známým bezpečnostním profilem spesolimabu.

V případě předávkování se doporučuje sledovat, zda se u pacienta objeví případné známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a podle potřeby nasadit symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC22

Mechanismus účinku

Spesolimab je humanizovaná antagonistická monoklonální protilátka proti imunoglobulinu G1 (IgG1) blokující signalizaci IL36R u člověka. Vazba spesolimabu na IL36R brání následné aktivaci IL36R příslušnými ligandy (IL36 alfa, beta a gama), a v důsledku toho pak aktivaci prozánětlivých signálních drah.

Farmakodynamické účinky

V 1. týdnu po léčbě spesolimabem byla v séru a kůži u pacientů s GPP ve srovnání s výchozím stavem pozorována snížená hladina C-reaktivního proteinu (CRP), IL6, cytokinů zprostředkovaných pomocnými T-lymfocyty (Th1/Th17), markerů zánětu zprostředkovaného keratinocyty, mediátorů neutrofilů a prozánětlivých cytokinů; tyto snížené hodnoty byly spojovány se snížením klinické závažnosti. Uvedené snížení hodnot biomarkerů bylo ve studii Effisayil 1 ještě výraznější při posledním měření v 8. týdnu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Effisayil 1 (1368-0013)

K vyhodnocení klinické účinnosti a bezpečnosti spesolimabu u dospělých pacientů se vzplanutími generalizované pustulózní psoriázy (GPP), diagnostikované podle kritérií Evropské expertní skupiny pro vzácné a závažné typy psoriázy (European Rare And Severe Psoriasis Expert Network, ERASPEN), a to bez ohledu na mutační status IL36RN, byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie (Effisayil 1). Pacienti byli randomizováni, pokud měli vzplanutí GPP střední až závažné intenzity. To bylo definováno souhrnným skóre dle celkového posouzení stavu generalizované pustulózní psoriázy lékařem (Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, GPPGA), jež se pohybuje v rozmezí od 0 (žádný výskyt GPP) do 4 (závažná GPP), v hodnotě minimálně 3 (středně závažná GPP), přítomností čerstvých pustul (nové

pustuly nebo zhoršení stávajících pustul), podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě minimálně 2 (mírná) a minimálně 5 % tělesného povrchu pokrytého erytémem s přítomností pustul. Před randomizací museli pacienti vysadit systémové a lokální přípravky k léčbě GPP (viz tabulka 2). Do studie nebyli zařazeni pacienti se vzplanutím GPP představujícím bezprostřední ohrožení na životě nebo pacienti vyžadující léčbu v rámci intenzivní péče.

Tabulka 2: Minimální doba mezi vysazením léčivých přípravků vyhrazených k léčbě GPP a randomizací

Trvání vymývacího období	Léčivé přípravky nebo třída léčivých přípravků
2 měsíce	adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, sekukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, hodnocené přípravky k léčbě psoriázy (nebiologické)
6 týdnů	Etanercept
30 dnů	systémové imunomodulační přípravky (např. kortikosteroidy*, cyklofosfamid), tofacitinib, apremilast; systémové přípravky k léčbě psoriázy (např. fumaráty); fotochemoterapie (např. PUVA); cytaferéza s adsorpcí granulocytů a monocytů
7 dnů	fototerapie (např. UVA, UVB), lokální přípravky k léčbě psoriázy nebo jakéhokoli jiného kožního onemocnění (např. lokální kortikosteroidy, lokální analoga vitamínu D, dehet, anthralin, lokální retinoidy), anakinra

* Na inhalované kortikosteroidy k léčbě astmatu nebo kortikosteroidy v kapkách aplikovaných do oka nebo do ucha se nevztahuje žádné omezení.

Primárním cílovým parametrem studie byl podíl pacientů s podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě 0 (indikující absenci viditelných pustul) v 1. týdnu po absolvování léčby. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem studie byl podíl pacientů se souhrnným skóre dle GPPGA v hodnotě 0 nebo 1 (indikující čistou nebo téměř čistou kůži) v 1. týdnu. Ke zpracování případů úniku (léčba dle volby zkoušejícího, pokud se onemocnění zhorší), použití záchranné medikace (jedna 900mg dávka intravenózně podaného spesolimabu) a chybějících údajů byla u podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě 0, souhrnného skóre dle GPPGA v hodnotě 0/1 a skóre GPPASI 75 použita imputace non-respondérů.

V poměru 2 : 1 bylo randomizováno celkem 53 pacientů, a to k intravenóznímu podání jedné dávky 900 mg spesolimabu (n = 35) nebo placebo (n = 18). Pacientům v obou léčebných ramenech, kteří v 1. týdnu stále vykazovali symptomy vzplanutí, bylo možné podat intravenózně jednu open-label dávku 900 mg spesolimabu. V důsledku toho byla 8. den 12 pacientům (34 %) v rameni se spesolimabem podána druhá dávka spesolimabu a 15 pacientům (83 %) v rameni s placebem podána jedna dávka spesolimabu. Kromě toho podstoupilo 6 pacientů (4 v rameni se spesolimabem, 2 v rameni s placebem) záchrannou léčbu intravenózním podáním jedné dávky 900 mg spesolimabu, když u nich po 8. dni došlo k recidivě vzplanutí.

Populaci studie tvořilo 32 % mužů a 68 % žen. Průměrný věk byl 43 let (rozmezí: 21 až 69), 55 % pacientů byli běloši a 45 % Asijci. Většina pacientů zařazených do studie měla podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě 3 (43 %) nebo 4 (36 %). Souhrnné skóre dle GPPGA měli pacienti v hodnotě 3 (81 %) nebo 4 (19 %). V předchozí době bylo biologickými přípravky k léčbě GPP léčeno 24,5 % pacientů.

Primární a klíčové sekundární parametry účinnosti

V 1. týdnu byl mezi ramenem se spesolimabem a ramenem s placebem statisticky významný rozdíl v podílu pacientů, kteří dosáhli podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě 0 (indikující absenci viditelných pustul) a souhrnného skóre dle GPPGA v hodnotě 0 nebo 1 (čistá nebo téměř čistá kůže) (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Podskóre pustulace dle GPPGA a souhrnné skóre dle GPPGA v 1. týdnu

	Placebo	Spesolimab 900 mg i.v.
Počet pacientů zařazených do analýzy	18	35
Pacienti, kteří dosáhli podskóre pustulace dle GPPGA v hodnotě 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
p-hodnota*	0,0004	
Pacienti, kteří dosáhli souhrnného skóre dle GPPGA v hodnotě 0 nebo 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
p-hodnota*	0,0118	

GPPGA = celkové posouzení stavu generalizované pustulózní psoriázy lékařem, i.v. = intravenózní

*Jednostranná p-hodnota

Jak u primárního cílového parametru, tak u klíčového sekundárního cílového parametru byl účinek léčby pozorován u všech pacientů bez ohledu na mutační status IL36RN.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Spevigo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě generalizované pustulózní psoriázy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech. Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na základě údajů získaných od zdravých subjektů, pacientů s GPP a pacientů s jinými onemocněními byl vypracován populační model farmakokinetiky. Po intravenózním podání jedné dávky 900 mg byly hodnoty stanovené na základě populačního modelu FK u typického ADA-negativního pacienta s GPP 4 750 (4 510, 4 970) $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ u $\text{AUC}_{0-\infty}$ (95% CI) a 238 (218, 256) $\mu\text{g}/\text{ml}$ u C_{max} (95% CI). U některých pacientů s hodnotami titru ADA > 4 000 byla koncentrace spesolimabu v plazmě snižena, bez zjevného vlivu na farmakokinetiku při titrech ADA nižších než 4 000 (viz bod 4.8).

Distribuce

Na základě populační analýzy farmakokinetiky byl typický distribuční objem v ustáleném stavu 6,4 l.

Biotransformace

Metabolická dráha spesolimabu nebyla popsána. Předpokládá se, že jako humanizovaná monoklonální protilátka proti IgG1 je spesolimab rozkládán katabolickými drahami na malé peptidy a aminokyseliny podobným způsobem, jako je tomu u endogenního IgG.

Eliminace

V lineárním rozmezí dávky (0,3-20 mg/kg) činila clearance spesolimabu (95% CI) na základě modelu FK u typického ADA-negativního pacienta s hmotností 70 kg 0,184 l/den. Terminální poločas činil 25,5 dne. Clearance spesolimabu byla u některých pacientů s hodnotami titru ADA > 4 000 zvýšená.

Linearita/nelinearita

V nízkých dávkách vykazoval spesolimab po intravenózním podání jedné dávky dispozici léku podle cíle (target-mediated drug disposition, TMDD). V dávkách od 0,01 do 0,3 mg/kg závisela jak clearance (CL), tak terminální poločas na dávce a systémová expozice (AUC) se zvyšovala více než poměrně k dávce. K saturaci nelineární dráhy eliminace docházelo při zhruba 0,3 mg/kg, neboť AUC spesolimabu se zvyšovala přibližně lineárně s dávkou od 0,3 do 20 mg/kg a CL a terminální poločas byly na dávce nezávislé.

Tělesná hmotnost

Koncentrace spesolimabu byla nižší u subjektů s vyšší tělesnou hmotností. Neočekává se, že by vliv tělesné hmotnosti (do zhruba 130 kg) na expozici spesolimabu byl klinicky významný. Klinický význam tělesné hmotnosti vyšší než 130 kg není znám.

Starší pacienti/pohlaví/rasa

Na základě populačních analýz farmakokinetiky nemá věk, pohlaví ani rasa vliv na farmakokinetiku spesolimabu.

Porucha funkce jater a ledvin

Nepředpokládá se, že by spesolimab jako monoklonální protilátka procházel eliminací játry nebo ledvinami. Nebylo provedeno žádné formální hodnocení vlivu poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku spesolimabu.

Populační analýza FK nezjistila, že by lehká porucha funkce jater nebo lehká či středně těžká porucha funkce ledvin měly vliv na systémovou expozici spesolimabu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika spesolimabu nebyla u pediatrických pacientů dosud studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Vývojová a reprodukční toxicita

Neklinické studie provedené na myších s využitím zástupné protilátky namířené proti myším IL36R nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky ve vztahu k březosti, embryonálnímu/fetálnímu vývoji či fertilitě.

Genotoxicita

Studie genotoxicity nebyly se spesolimabem provedeny.

Kancerogenita

Studie kancerogenity a mutagenity nebyly se spesolimabem provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Trihydrát natrium-acetátu (E262)
Kyselina octová 98% (E260) (na úpravu pH)
Sacharosa
Arginin-hydrochlorid
Polysorbát 20 (E432)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Po otevření

Z mikrobiologického hlediska má být léčivý přípravek naředěn ihned po otevření a okamžitě podán infuzí.

Po přípravě infuze

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 30 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný infuzní roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, podmínky uchování po otevření před použitím jsou odpovědností uživatele a za normálních okolností nemají překročit 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách. V době mezi přípravou a zahájením podávání infuzního roztoku má být roztok chráněn před světlem v souladu s místními standardními postupy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před použitím lze neotevřenou injekční lahvičku uchovávat po dobu až 24 hodin při teplotě do 30 °C, pokud je uchována v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho otevření a naředění, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

7,5 ml koncentrátu v 10ml bezbarvé skleněné injekční lahvičce (sklo třídy I) s potaženou pryžovou

zátkou a hliníkovým těsnícím víčkem s modrým plastovým krytem.

Velikost balení: 2 injekční lahvičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je kompatibilní s infuzními sety složenými z polyvinylchloridu (PVC), polyethylenu (PE), polypropylenu (PP), polybutadienu a polyurethanu (PUR) a s membránami in-line filtrů složenými z polyethersulfonu (PES, neutrální a pozitivně nabitý) a pozitivně nabitého polyamidu (PA).

Pokyny pro zacházení

- Před použitím je třeba injekční lahvičku vizuálně zkontrolovat. Je-li roztok zakalený, změnil barvu nebo obsahuje velké či zbarvené částice, je nutno injekční lahvičku zlikvidovat.
- Přípravek Spevigo je určen pouze k jednorázovému použití.
- K přípravě infuzního roztoku musí být použita aseptická technika. Natáhněte a zlikvidujte 15 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) ze 100ml obalu a pomalu ho nahradte 15 ml sterilního koncentráту spesolimabu (kompletní obsah ze dvou injekčních lahviček po 450 mg/7,5 ml). Před použitím opatrně promíchejte. Naředený infuzní roztok spesolimabu se má použít okamžitě.
- Přípravek Spevigo nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky. K podání naředeného infuzního roztoku spesolimabu lze použít stávající intravenózní linku, pokud byly vzaty v úvahu informace o kompatibilitě uvedené výše. Linku je nutné před infuzí a po jejím dokončení propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Stejným intravenózním přístupem nemá být současně podávána žádná další infuze.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1688/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. prosince 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.