

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm “4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SPEVİGO 450 mg/7,5 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 7,5 mL içinde 450 mg spesolimab içerir.

Her bir mL infüzyonluk konsantre çözelti, 60 mg spesolimab içerir.

Seyreltikten sonra infüzyonluk çözeltinin her mL'si 9 mg spesolimab içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Spesolimab, Çin hamster yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

Sodyum asetat trihidrat (E262)

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk konsantre çözelti (steril konsantre)

Berrak ila hafif opalesan, renksiz ila hafif kahverengimsi-sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

SPEVİGO, jeneralize püstüler psöriyazisli (GPP) yetişkin hastalarda alevlenmelerin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi, iltihaplı deri hastalıkları olan hastaların yönetiminde deneyimli doktorlar tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tavsiye edilen doz, intravenöz infüzyon olarak uygulanan tek bir 900 mg dozdur (450 mg'lık

2 flakon).

Alevlenme semptomları devam ettiği takdirde, başlangıç dozundan 1 hafta sonra ilave bir 900 mg doz uygulanabilir.

Tekrar eden alevlenmelerin tedavisi için klinik veriler çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Spesolimab ile eş zamanlı kullanılan diğer GPP tedavileri için klinik veriler sınırlıdır. Spesolimab bir alevlenmeyi tedavi etmek için sistemik immünosüpresanlar gibi diğer GPP tedavileri ile kombinasyon halinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Uygulama şekli:

Bu tıbbi ürün yalnızca intravenöz infüzyon olarak uygulanır. İntravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır.

9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile seyreltme sonrasında steril, pirojenik olmayan, düşük protein bağlanmalı bir hat içi filtre (0,2 mikronluk por boyutu) içeren bir intravenöz hat aracılığıyla sürekli olarak intravenöz infüzyon olarak 90 dakika boyunca uygulanır. Aynı intravenöz erişim yoluyla paralel olarak başka infüzyon uygulanmamalıdır.

İnfüzyonun yavaşlaması veya geçici olarak durması halinde toplam infüzyon süresi (durma süresi dahil) 180 dakikayı geçmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tıbbi ürünün uygulama öncesindeki seyreltilmesi hakkında talimatlar için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek veya karaciğer yetmezliği:

Spesolimab bu hasta popülasyonlarında çalışılmamıştır. Bu rahatsızlıkların genelde, monoklonal antikörlerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilgili etkisi olması beklenmemektedir ve dolayısıyla doz ayarlamaları gerekli görülmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Spesolimabın güvenliliği ve etkililiği 12 ila 18 yaş arası adolesanlarda belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

12 yaşın altındaki çocuklarda spesolimab ile ilgili bir kullanım bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı şiddetli veya hayatı tehdit edici aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik olarak önemli aktif enfeksiyon (örneğin aktif tüberküloz, bakınız Bölüm 4.4) durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik ilaçların izlenebilirliğini arttırmak için uygulanan ürünün ismi ve seri numarası net bir şekilde kaydedilmelidir.

Enfeksiyonlar

Spesolimab enfeksiyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Kronik enfeksiyonu olan veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsüne sahip hastalarda tedavinin potansiyel riskleri ve beklenen klinik faydaları spesolimab reçete edilmeden önce göz önünde bulundurulmalıdır. Spesolimab ile tedavi, klinik olarak önemli aktif enfeksiyonu olan hastalarda, enfeksiyon çözülene veya yeterli şekilde tedavi edilene kadar başlatılmamalıdır. Klinik olarak önemli enfeksiyon belirti veya semptomlarının spesolimab ile tedavi sonrasında başlaması halinde, hastalara tıbbi tavsiye almaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

Tüberküloz için tedavi öncesi değerlendirme

Spesolimab ile tedaviye başlanmadan önce hastalar, tüberküloz (TB) enfeksiyonu için değerlendirilmelidir. SPEVİGO, aktif TB enfeksiyonu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Latent TB'li hastalarda veya yeterli tedavi süreci doğrulanamayan TB öyküsü olan veya aktif tüberkülozu olan kişilere daha önceden maruz kalma olasılığı olan hastalarda spesolimab tedavisine başlanmadan önce Anti-TB tedavisi düşünülmelidir. Spesolimab tedavisi sonrasında hastalar, aktif TB belirti ve semptomları için izlenmelidir.

Hipersensitivite ve infüzyonla ilgili reaksiyonlar

Spesolimab gibi monoklonal antikorlarda hipersensitivite ve infüzyonla ilgili reaksiyonlar yaşanabilir. Hipersensitivite, anafilaksi gibi ani reaksiyonları veya eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi gecikmiş reaksiyonları içerebilir.

Bir hasta anafilaksi veya diğer ciddi hipersensitivite belirtileri geliştirdiği takdirde spesolimab tedavisi derhal kesilmeli ve uygun tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Bir hasta infüzyon sırasında hafif veya orta dereceli hipersensitivite geliştirdiği takdirde tedavi durdurulmalı ve uygun tıbbi tedavi düşünülmelidir (örn., sistemik anti-histaminler ve/veya kortikosteroidler). Reaksiyon çözüldükten sonra infüzyon daha yavaş bir infüzyon hızıyla başlatılarak tam infüzyona aşamalı olarak artırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Acil, hayatı tehdit eden GPP alevlenmesi olan hastalarda kullanım

Acil, hayatı tehdit eden GPP alevlenmesi olan veya yoğun bakım tedavisi gerektiren alevlenmesi olan hastalarda spesolimab kullanımına dair herhangi bir deneyim bulunmamaktadır.

Diğer GPP tedavileri ile eş zamanlı kullanım

Spesolimabın biyolojikler da dahil olmak üzere immünosupresanlar ile kombinasyon halinde güvenliliği ve etkililiği sistematik olarak değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.5). GPP alevlenme tedavisi klinik çalışmasında, diğer tedavilerin çoğu için (biyolojik, diğer sistemik immünomodülatör tedaviler) arınma dönemi uygulanırken, bazı tedaviler (metotreksat,

siklosporin, retinoidler, topikal tedaviler) spesolimab tedavisine başlamadan önce arınma dönemi gerekmeden kesilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Diğer immünosupresanların ve spesolimabın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir. Spesolimab tedavisinin başlangıcında diğer GPP tedavileri kesilmeli ve alevlenmeyi tedavi etmek için diğer tedaviler (örneğin sistemik immünosupresanlar ile) eş zamanlı olarak kullanılmamalıdır.

Yeniden tedavi

Tekrar eden yeni bir alevlenme için spesolimab ile yeniden tedavi için çok sınırlı etkililik ve güvenlik verileri mevcuttur. Tekrar eden yeni bir alevlenmede yeniden tedavi gören ve en az 8 hafta boyunca takip edilen GPP'li beş hasta için veriler mevcuttur.

Aşılamalar

Spesolimabın, aşıların etkililiğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Spesolimab alan hastalarda canlı aşılarla enfeksiyonun potansiyel sekonder bulaşması hakkında veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.5). Canlı aşılamalar ve spesolimab tedavisinin başlatılması arasındaki süre en az 4 hafta olmalıdır. Canlı aşılar, spesolimab ile tedaviden sonra en az 16 hafta boyunca uygulanmamalıdır.

Periferik nöropati

Spesolimab ile periferik nöropati potansiyeli bilinmemektedir. Spesolimab ile yapılan klinik çalışmalarda periferik nöropati vakaları bildirilmiştir. Doktorlar, potansiyel olarak yeni başlayan periferik nöropatinin göstergesi olan semptomlara karşı dikkatli olmalıdır.

Yardımcı Maddeler

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. GPP alevlenmelerinin tedavisi için spesolimabın sitokin aracılı CYP etkileşimine neden olması beklenmemektedir.

Canlı aşılar, spesolimab ile eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.4).

GPP hastalarında immünosupresanlar ile kombinasyon halinde spesolimab kullanımına dair sınırlı deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Özel veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Spesolimabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir veya bulunmamaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Taşıyıcı, fareye özgü anti-IL36R monoklonal antikor kullanılan klinik olmayan çalışmalar; üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). İnsan immünoglobulininin (IgG) plasenta bariyerini geçtiği bilinmektedir. Tedbir amaçlı olarak gebelik döneminde spesolimab kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Spesolimabın insan sütüne geçtiğine dair veri bulunmamaktadır. İnsanlarda, IgG antikorları doğumdan sonraki ilk birkaç günde süte geçmektedir ve daha sonra kısa bir sürede düşük konsantrasyonlara inmektedir. Sonuç olarak, IgG antikorlarının süt yoluyla yenidoğanlara geçişi ilk birkaç gün içinde gerçekleşebilir. Bu kısa sürede, emzirilen çocuk için risk göz ardı edilemez. Daha sonra spesolimab, klinik olarak ihtiyaç duyulursa emzirme sırasında kullanılabilir. Gebeliğin son birkaç ayına kadar tedavi gerçekleştiğinde, emzirmeye doğumdan hemen sonra başlanabilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Spesolimabın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri mevcut değildir. Farelerde taşıyıcı, fareye özgü anti-IL36R monoklonal antikor kullanılarak yapılan çalışmalar, IL36R antagonizminden kaynaklanan fertilité ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SPEVİGO araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir ya da göz ardı edilebilir etkiye sahiptir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyonlar 1 hastada (%2,9) ciddi olarak bildirilen üriner sistem enfeksiyonu ile birlikte enfeksiyonlardır (%17,1).

Advers reaksiyonların tablosal listesi

Tablo 1 klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonların listesini sunmaktadır. Advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC) ve aşağıdaki standart kullanılarak sıklık kategorisine göre listelenmiştir: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1: Advers Reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar	Sıklıklar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon ^{a)}	Çok yaygın
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Prürit	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları	Çok yaygın ^{b)}
	Yorgunluk	Yaygın

^{a)} En sık bildirilen enfeksiyonlar idrar yolu enfeksiyonu (yaygın) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (yaygın).

^{b)} Effisayıl 1’de rapor edilmemiştir.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Enfeksiyonlar

Effisayıl 1 çalışmasındaki 1 haftalık plasebo kontrollü periyot sırasında, spesolimab ile tedavi edilen hastaların %17,1’ine kıyasla plasebo verilen hastaların %5,6’sında enfeksiyonlar bildirilmiştir. Spesolimab grubundaki 1 hastada ciddi enfeksiyon (idrar yolu enfeksiyonu) bildirilirken plasebo grubunda bildirilmemiştir. Spesolimab ile yapılan klinik çalışmalarda gözlenen enfeksiyonlar, patojen veya enfeksiyon tipiyle ilgili belirgin bir patern olmaksızın genellikle hafif ila orta dereceli olarak izlenmiştir.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları enjeksiyon bölgesi eritemi, enjeksiyon bölgesinin şişmesi, enjeksiyon bölgesi ağrısı, enjeksiyon bölgesi endurasyonu ve enjeksiyon bölgesi ısınmasıdır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, şiddet bakımından tipik olarak hafif ila orta dereceli olarak izlenmiştir.

İmmünojenisite

Effisayıl 1’de spesolimab ile tedavi edilen GPP hastalarında anti-ilaç antikorları (ADA) 2,3 haftalık bir medyan başlangıçla oluşmuştur. Spesolimab 900 mg’ın intravenöz uygulaması sonrasında hastaların %24’ünde 4000’i aşkın maksimum ADA titresi gözlenmiş ve bu hastalar çalışma sonu itibarıyla (12. ila 17. haftalar) nötralize edici antikor için pozitif çıkmıştır. Kadınların daha yüksek immünojenisite yanıtına sahip olduğu görülmüştür; ADA titresi 4000’den fazla olan hastaların yüzdesi sırasıyla kadınlarda %30 ve erkeklerde %12 olarak gözlenmiştir.

ADA titre değerleri 4000’den büyük olan bazı hastalarda plazma spesolimab konsantrasyonları azalmış, 4000 altı ADA titrelerinde farmakokinetik üzerinde belirgin etki izlenmemiştir.

Effisayıl 1’de hastaların çoğunluğu daha sonra yeni bir alevlenme yaşamadığından, ADA’lı hastaların (n = 4) yeniden tedavisine dair veriler sınırlıdır. Spesolimaba karşı ADA’nın varlığı ile yeniden tedavi üzerine etkililiğin sürdürülmesi veya aşırı duyarlılık reaksiyonları arasında bir korelasyon olup olmadığı şu anda bilinmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda uygulanan en yüksek spesolimab dozu 1200 mg’dır. 1200 mg’a kadar tek veya tekrarlı dozlar alan gönüllülerde gözlenen advers reaksiyonlar, spesolimabın bilinen güvenlik profiliyle tutarlılık sergilemiştir.

Doz aşımı durumunda hastanın, advers reaksiyon belirtileri veya semptomları için izlenmesi ve uygun olduğu şekilde semptomatik tedavi uygulanması tavsiye edilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresanlar, İnterlökin inhibitörleri
ATC kodu: L04AC22

Etki mekanizması

Spesolimab, insan IL36R sinyalizasyonunu bloke eden, insanlaştırılmış, antagonistik bir monoklonal immünooglobulin G1 (IgG1) antikordur. Spesolimabın IL36R’ye bağlanması, akraba ligantlar (IL36 α , β ve γ) ile IL36R’nin ardından gelen aktivasyonunu ve pro-enflamatuvar yolların aşağı yönlü aktivasyonunu önler.

Farmakodinamik etkiler

GPP hastalarında spesolimab tedavisi sonrasında başlangıca kıyasla 1. haftada serumda ve ciltte azalan seviyelerde C-reaktif protein (CRP), IL-6, T yardımcı hücre (Th1/Th17) aracılı sitokinler, keratinosit aracılı enflamasyon, nötrofilik araçılar ve pro-enflamatuvar sitokinler gözlenmiş ve klinik şiddetteki bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Biyomarkerlerdeki bu azalmalar, Effisayil 1’de 8. haftadaki son ölçümde daha da belirginleşmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlik

Effisayil 1 (1368-0013)

Spesolimab etkililik ve güvenliliğinin, IL36RN mutasyon durumu gözetilmeksizin Avrupa Nadir ve Şiddetli Psöriyazis Uzmanlık Ağı (ERASPEN) kriterlerine göre teşhis edilen, Jeneralize Püstüler Psöriyazis (GPP) alevlenmeleri yaşayan yetişkin hastalarda değerlendirilmesi için randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma (Effisayil 1) gerçekleştirilmiştir. Hastalar, en az 3 (orta) Jeneralize Püstüler Psöriyazis Doktor Küresel Değerlendirmesi (GPPGA) toplam skoru (0 [temiz] ila 4 [şiddetli]) ile tanımlanan orta dereceli ila şiddetli bir GPP alevlenmesine sahip olduğu, yeni püstülleri olduğu (yeni ortaya çıkış veya püstüllerin kötüleşmesi), en az 2 (hafif) GPPGA püstülasyon alt skoru olduğu ve vücut yüzey alanının en az %5’inin eritem ve püstüllerle kaplı olduğu takdirde randomize edilmiştir. Hastaların randomizasyondan önce GPP’ye yönelik sistemik ve topikal tedaviyi bırakmaları gerekmiştir (bkz. Tablo 2). Acil, hayatı tehdit eden GPP alevlenmesi olan veya yoğun bakım

tedavisi gerektiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo 2: GPP tedavisi için kısıtlanmış ilaçların kesilmesi ile randomizasyon arasındaki minimum süre

Arınma dönemi süresi	İlaçlar veya ilaç sınıfı
2 ay	Adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, natalizumab, risankizumab, rituksimab, sekukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, psöriyazis için araştırma ürünleri (biyolojik olmayan)
6 hafta	Etanersept
30 gün	Sistemik immünomodülatör tedaviler (örneğin kortikosteroidler*, siklofosfamid), tofasitinib, apremilast; sistemik psöriyazis tedavileri (örneğin fumaratlar); fotokemoterapi (örneğin PUVA); granülositler ve monositler adsorptif afarez
7 gün	Fototerapi (örneğin UVA, UVB), psöriyazis veya başka herhangi bir cilt rahatsızlığı için topikal tedavi (örneğin topikal kortikosteroidler, topikal D vitamini analogları, katran, antralin, topikal retinoidler), anakinra

* Göz veya kulağa uygulanan kortikosteroid damlaları veya astımı tedavi etmek için inhale kortikosteroidler üzerinde herhangi bir kısıtlama bulunmamaktadır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, tedavi sonrası 1. haftada (görünür püstül olmadığına işaret eden) 0 GPPGA püstülasyon alt skoruna sahip gönüllülerin oranı olmuştur. Çalışmanın kilit sekonder sonlanım noktası, 1. haftada 0 veya 1 (temiz veya neredeyse temiz cilt) GPPGA toplam skoruna sahip hastaların oranı olmuştur. GPPGA püstülasyon alt puanı 0, GPPGA toplam puanı 0/1 ve GPPASI 75 için yanıt vermeyen ataması, kaçış (hastalık kötüleşirse araştırmacının seçtiği tedavi) ve kurtarma (tek 900 mg intravenöz spesolimab dozu) ilacı kullanımı ve eksik verilerin oluşumunu ele almak için kullanılmıştır.

Toplam 53 hasta tek bir 900 mg spesolimab intravenöz dozu (n=35) veya plasebo (n=18) almak üzere randomize (2:1) edilmiştir. 1. haftada hala alevlenme semptomları yaşayan her iki tedavi kolundaki hastalar, tek, açık etiketli 900 mg spesolimab intravenöz dozu almaya uygun görülmüştür, böylece 8. günde spesolimab kolundaki 12 hasta (%34) ikinci bir spesolimab dozu ve plasebo kolundaki 15 hasta (%83) bir doz spesolimab almıştır. Ayrıca 6 hasta (spesolimab kolunda 4, plasebo kolunda 2) 8. gün sonrasında bir alevlenmenin yeniden ortaya çıkması nedeniyle tek bir 900 mg spesolimab intravenöz dozuyla kurtarma tedavisi almıştır.

Çalışma popülasyonunun %32'si erkeklerden ve %68'si kadınlardan oluşmaktadır. Ortalama yaş 43'tür (aralık: 21 ila 69) ve hastaların %55'i beyaz ırk, %45'i Asyalıdır. Çalışmaya alınan çoğu hasta 3 (%43) veya 4 (%36) GPPGA püstülasyon alt skoruna sahiptir ve hastalar 3 (%81) veya 4 (%19) GPPGA toplam skora sahiptir. Hastaların %24,5'i daha önce GPP için biyolojik tedavi almıştır.

Primer ve kilit sekonder etkililik

1. haftada spesolimab kolunda (görünür püstül olmadığına işaret eden) 0 GPPGA alt skoru veya 0 veya 1 (temiz veya neredeyse temiz cilt) GPPGA toplam skoru elde eden hastaların oranında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (bkz. Tablo 3).

Tablo 3 1. haftada GPPGA püstülasyon alt skoru ve GPPGA toplam skoru

	Plasebo	Spesolimab 900 mg İ.V.
Analiz Edilen Hasta Sayısı	18	35
0 GPPGA püstülasyon alt skoru elde eden hastalar, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
p-değeri*	0,0004	
0 veya 1 GPPGA toplam skoru elde eden hastalar, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
p-değeri*	0,0118	

GPPGA = Jeneralize Püstüler Psöriyazisrisis Doktor Küresel Değerlendirmesi; İ.V. = intravenöz

*Tek taraflı p-değeri

Primer ve kilit sekonder sonlanım noktası için, IL36RN mutasyon durumuna bakılmaksızın tüm hastalar için tedavi etkisi gözlemlenmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, jeneralize püstüler psöriyazis tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda SPEVİGO ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sağlıklı gönüllüler, GPP hastaları ve diğer hastalıkları olan hastalardan toplanan verilere dayanarak bir popülasyon farmakokinetiği modeli geliştirilmiştir. Tek bir 900 mg intravenöz dozu sonrasında, tipik bir ADA negatif GPP hastasında popülasyon PK modeliyle tahmin edilen $EAA_{0-\infty}$ (%95 GA) ve C_{maks} (%95 GA) sırasıyla 4750 (4510, 4970) mcg·gün/mL ve 238 (218, 256) µg/mL olarak gözlenmiştir. ADA titre değerleri > 4.000 olan bazı hastalarda plazma spesolimab konsantrasyonları azalmıştır, 4.000'in altında ADA titrelerinde ise farmakokinetikte belirgin etki olmamıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Emilim:

İntravenöz yoldan uygulanır.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizine göre kararlı durumdaki tipik dağılım hacmi 6,4 L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Spesolimabın metabolik yolu karakterize edilmemiştir. İnsanlaştırılmış bir IgG1 monoklonal antikoru olarak spesolimabın endojen IgG'ye benzer şekilde katabolik yollarla küçük peptitlere

ve amino asitlere bozunması beklenmektedir.

Eliminasyon:

Doğrusal doz aralığında (0,3-20 mg/kg), popülasyon PK modeline göre 70 kg olan, tipik bir GPP'li ADA negatif hastadaki spesolimab klirensi (%95 GA), 0,184L/gündür. Terminal yarılanma ömrü 25,5 gündür. ADA titre değerleri > 4.000 olan bazı hastalarda spesolimab klirensi artmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Düşük dozlarda spesolimab, tek intravenöz doz uygulaması sonrasında hedef aracılı ilaç dağılım (TMDD) kinetiği sergilemiştir. 0,01 ila 0,3 mg/kg dozlarında klirens (CL) ve terminal yarılanma ömrü, doza bağlı bulunmuştur ve sistemik maruz kalma (EAA), dozla olan orantıdan daha fazla artmıştır. Doğrusal olmayan eliminasyon yolunun saturasyonu, spesolimab EAA değeri 0,3 ila 20 mg/kg dozla yaklaşık doğrusal olarak arttıkça yaklaşık 0,3 mg/kg'da gerçekleşmiştir ve CL ve terminal yarılanma ömrü, dozdan bağımsız gerçekleşmiştir.

Vücut ağırlığı

Spesolimab konsantrasyonları, daha yüksek vücut ağırlığı olan gönüllülerde daha düşük bulunmuştur. Vücut ağırlığının spesolimab maruziyetindeki etkisinin yaklaşık 130 kg'a kadar klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir. 130 kg'dan daha yüksek vücut ağırlığının klinik önemi bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar / cinsiyet / ırk:

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre yaş, cinsiyet ve ırkın spesolimab farmakokinetiği üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği:

Bir monoklonal antikor olarak spesolimabın hepatik ve renal eliminasyona uğraması beklenmemektedir. Karaciğer veya böbrek yetmezliğinin spesolimab farmakokinetiği üzerindeki etkisi için herhangi bir resmi çalışma gerçekleştirilmemiştir. Popülasyon PK analizi, hafif dereceli karaciğer yetmezliği veya hafif ya da orta dereceli böbrek yetmezliğinin, spesolimab sistemik maruz kalmasını etkilediğini belirlememiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Spesolimabın farmakokinetiği pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik olmayan veriler, tekrarlı doz toksisite çalışmalarına dayanarak insanlara yönelik özel tehlikelere işaret etmemiştir.

Gelişim ve üreme toksisitesi

Farelerde, fare IL-36R'ye yöneltmiş taşıyıcı bir antikor kullanılarak yapılan klinik olmayan çalışmalarda gebelik, embriyonik/fetal gelişim veya fertilitateyle ilgili doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler görülmemiştir.

Genotoksisite

Spesolimab ile genotoksisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Karsinojenisite

Spesolimab ile karsinojenisite ve mutajenisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum asetat trihidrat (E262)
Glasiyel asetik asit (E260) (pH ayarlama için)
Sükroz
Arjinin hidroklorür
Polisorbat 20 (E432)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün Bölüm 6.6’da bahsedilenler dışında diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

30 ay

Açıldıktan sonra

Mikrobiyolojik açıdan ürün, açıldığında derhal seyreltilip infüze edilmelidir.

İnfüzyon için hazırlık sonrasında

Seyreltilmiş çözeltinin kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi 24 saat boyunca 2°C ile 30°C için gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan, infüzyonluk seyreltilmiş çözelti derhal kullanılmalıdır. Derhal kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanımdan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme işlemi kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda gerçekleştirilmediyse, normal durumda 2 °C ila 8 °C’de 24 saatten uzun olmayacaktır. Hazırlık ve uygulama başlangıcı arasındaki sürede infüzyonluk çözelti, yerel standart prosedürler izlenerek ışıktan korunmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Kullanmadan önce, açılmamış flakon ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklandığı takdirde en fazla 30°C’ye kadar sıcaklıklarda 24 saate kadar saklanabilir.

Tıbbi ürünün açılmasından ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için Bölüm 6.3’e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kaplı kauçuk tıpalı ve mavi plastik düğmesi olan alüminyum sıkıştırılmalı kapaklı, renksiz bir 10 mL cam flakon (tip I cam) içinde 7,5 mL konsantre.

2 flakonluk ambalaj boyutu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün polivinilklorür (PVC), polietilen (PE), polipropilen (PP), polibutadien ve poliüretandan (PUR) meydana gelen infüzyon setleri ve polietersülfon (PES, nötr ve pozitif yüklü) ve pozitif yüklü poliamitten (PA) meydana gelen hat içi filtre membranlarıyla geçimlidir.

Kullanma talimatları

- Flakon, kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya büyük veya renkli partiküller içeriyorsa flakon atılmalıdır.
- SPEVİGO tek kullanımlıktır.
- İnfüzyonluk çözeltinin hazırlanması için aseptik teknik kullanılmalıdır. Sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisinin 100 mL kabından 15 mL çekip atınız ve bunun yerine 15 mL spesolimab steril konsantresini yavaşça doldurunuz (iki flakonun toplam içeriği 450 mg/7,5 mL'dir). Kullanmadan önce yavaşça karıştırınız. Seyreltilen spesolimab infüzyon çözeltisi derhal kullanılmalıdır.
- SPEVİGO, diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır. Yukarıdaki geçimlilik bilgileri göz önüne alındığında, seyreltilmiş spesolimab infüzyon çözeltisinin uygulanması için mevcut bir intravenöz hat kullanılabilir. Hat, infüzyondan önce ve sonra sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözeltisiyle yıkanmalıdır. Aynı intravenöz erişim yoluyla paralel olarak başka infüzyon uygulanmamalıdır.

“Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No:7/9 Kat: 15
34394 Şişli / İstanbul
Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2024/113

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.04.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ