

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 450 mg spesolimaba v 7,5 ml.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 60 mg spesolimaba.

Po redčenju vsebuje en mililiter raztopine po 9 mg spesolimaba (glejte poglavje 6.6).

Spesolimab se pridobiva iz ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spevigo je indicirano za zdravljenje izbruhov generalizirane pustulozne psoriaze (GPP) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, v obliki monoterapije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetnimi boleznimi kože.

Zdravljenje se lahko začne z napolnjeno injekcijsko brizgo kot podkožna injekcija za preprečevanje izbruhov GPP (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi) ali z intravenskim odmerkom spesolimaba za zdravljenje izbruha GPP.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za zdravljenje izbruhov GPP pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je enkratni 900-mg odmerek (dve viali po 450 mg) v obliki intravenske infuzije. Če simptomi izbruha bolezni vztrajajo, se lahko 1 teden po začetnem odmerku aplicira dodatni 900-mg odmerek.

Zdravila Spevigo niso preučevali pri bolnikih s telesno maso manjšo od 40 kg. Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije je priporočeni odmerek za mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg, enkratni 450-mg odmerek (ena viala po 450 mg) v obliki intravenske infuzije (glejte poglavje 5.2). Če simptomi izbruha bolezni vztrajajo, se lahko 1 teden po začetnem odmerku aplicira dodaten 450-mg odmerek (ena viala po 450 mg).

Klinični podatki za zdravljenje nadaljnjih izbruhov so zelo omejeni (glejte poglavje 4.4).

Klinični podatki za sočasno uporabo drugih zdravil za zdravljenje GPP in spesolimaba so omejeni. Spesolimab se ne sme uporabljati za zdravljenje izbruha bolezni v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje GPP, npr. sistemskimi imunosupresivi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična ali jetrna okvara

Spesolimaba pri teh populacijah bolnikov niso formalno proučevali. Na splošno ni pričakovati, da bi te bolezni kakor koli klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost spesolimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno samo za intravensko infuzijo. Ne sme se dajati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa.

Po redčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje se zdravilo daje v obliki 90-minutne neprekinjene intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen linijski filter z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 mikrona). Skozi isti intravenski dostop sočasno ni dovoljeno dajati drugih infuzij.

V primerih, ko se infundiranje upočasni ali začasno prekine, skupni čas infundiranja (vključno s časom prekinitev) ne sme biti daljši od 180 minut (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Huda ali življenjsko nevarna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Spesolimab lahko poveča tveganje za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočo se okužbo v anamnezi je treba pretehtati morebitna tveganja in pričakovane klinične koristi zdravljenja, preden se jim predpiše spesolimab. Zdravljenje s spesolimabom se ne sme uvesti pri bolnikih s kakršno koli klinično pomembno aktivno okužbo, dokler

okužba ne izzveni ali se ustrezno ne zdravi. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se po zdravljenju s spesolimabom pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne okužbe.

Ocena glede tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja s spesolimabom je bolnike treba oceniti glede okužbe s tuberkulozo (TB). Spesolimab je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno okužbo s TB (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z latentno TB, TB v anamnezi ali možno predhodno izpostavljenostjo osebam z aktivno tuberkulozo, pri katerih ni mogoče potrditi, da so prejeli ustrezno zdravljenje, je treba pred začetkom zdravljenja s spesolimabom razmisliti o zdravljenju TB. Po zdravljenju s spesolimabom je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov aktivne TB.

Preobčutljivost in z infuzijo povezane reakcije

Pri uporabi monoklonskih protiteles, kot je spesolimab, se lahko pojavijo preobčutljivost in z infuzijo povezane reakcije. Preobčutljivost lahko vključuje takojšnje reakcije, kot je anafilaksija, in zapoznele reakcije, kot je reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Če se pri bolniku pojavijo znaki anafilaksije ali druge resne preobčutljivosti, je treba zdravljenje s spesolimabom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Če se pri bolniku med intravenskim infundiranjem pojavi blaga ali zmerna preobčutljivost ali druga z infundiranjem povezana reakcija, je treba zdravljenje prekiniti in razmisliti o ustreznem medikamentoznem zdravljenju (npr. s sistemskimi antihistaminiki in/ali kortikosteroidi). Ko reakcija izzveni, se lahko infundiranje nadaljuje z zmanjšano hitrostjo infundiranja, ki se postopoma povečuje, da se infundiranje dokonča (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri bolnikih z neposrednim, življenjsko nevarnim izbruhom GPP

Izkušenj z uporabo spesolimaba pri bolnikih z neposrednim, življenjsko nevarnim izbruhom GPP ali izbruhom, ki zahteva intenzivno zdravljenje, ni.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili za zdravljenje GPP

Varnost in učinkovitost spesolimaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili, nista bili sistematično ocenjeni (glejte poglavje 4.5). V klinični študiji zdravljenja izbruhov GPP je bilo pri večini drugih zdravil (biološka zdravila, druga sistemska imunomodulacijska zdravila) potrebno obdobje premora v zdravljenju (»washout«), zdravljenje z nekaterimi zdravili pa so pred začetkom zdravljenja s spesolimabom prekinili brez obdobja premora v zdravljenju (metotreksat, ciklosporin, retinoidi, zdravila za lokalno uporabo) (glejte poglavje 5.1).

Sočasna uporaba drugih imunosupresivov in spesolimaba ni priporočljiva. Ob začetku zdravljenja s spesolimabom je treba prekiniti zdravljenje z drugimi zdravili za zdravljenje GPP in za zdravljenje izbruha sočasna uporaba drugih zdravil ni dovoljena (npr. sistemskih imunosupresivov).

Ponovno zdravljenje

Na voljo so zelo omejeni podatki o učinkovitosti in varnosti za ponovno zdravljenje s spesolimabom pri ponovnem izbruhu. V študiji Effisayil 1 je pet bolnikov prejelo ponovno zdravljenje za nadaljnje nove izbruhe in so jih spremljali najmanj 8 tednov.

Cepjenja

Ni znano, ali spesolimab vpliva na učinkovitost cepiv.

Podatki o morebitnem sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo spesolimab, niso na voljo (glejte poglavje 4.5). Časovni razmik med cepljenji z živimi cepivi in začetkom zdravljenja s spesolimabom mora biti najmanj 4 tedne. Živa cepiva se ne smejo dajati še najmanj 16 tednov po zdravljenju s spesolimabom.

Za dodatne informacije o imunizaciji pred začetkom zdravljenja za preprečevanje izbruhov GPP glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Periferna nevropatija

Ni znano kakšna je možnost pojava periferne nevropatije pri uporabi spesolimaba. V kliničnih preskušanjih s spesolimabom so poročali o primerih periferne nevropatije. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na nov pojav periferne nevropatije.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri bolnikih z GPP ni pričakovati, da bi bil spesolimab povzročitelj s citokini posredovanih medsebojnih delovanj preko CYP.

Sočasno s spesolimabom ni dovoljeno dajati živih cepiv (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje s sočasno uporabo spesolimaba in imunosupresivov pri bolnikih z GPP so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi spesolimaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Predklinične študije, pri katerih so uporabili nadomestno monoklonsko protitelo proti za miši specifičnemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da človeški imunoglobulin (IgG) prehaja skozi placento. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi spesolimaba med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Podatkov o izločanju spesolimaba v materino mleko ni. Pri človeku v prvih nekaj dneh po rojstvu pride do izločanja protiteles IgG v mleko, njihova koncentracija pa se kmalu zatem zmanjša na nizko raven. Posledično v prvih nekaj dneh lahko pride do prenosa protiteles IgG na novorojenčka preko mleka. V tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Pozneje se spesolimab med dojenjem lahko uporablja, če je to klinično potrebno. Če je bilo zdravljenje prekinjeno pred zadnjim trimesečjem nosečnosti, se dojenje lahko začne takoj po rojstvu.

Plodnost

Podatki o vplivu spesolimaba na plodnost pri človeku niso na voljo. Študije na miših, pri katerih so uporabili nadomestno monoklonsko protitelo proti za miši specifičnemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, ki bi bili posledica antagonizma IL36R (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spevigo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe (17,1 %), pri čemer so o resni okužbi sečil poročali pri 1 bolniku (2,9 %) (glejte Opis izbranih neželenih učinkov).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in skupinah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnosti
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba ^{a)}	zelo pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pruritus	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	reakcije na mestu injiciranja	zelo pogosti ^{b)}
	utrujenost	pogosti

^{a)} okužbi, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili okužba sečil (pogosti) in okužba zgornjih dihal (zelo pogosti)

^{b)} v preskušanju Effisayil 1 o tem niso poročali

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Med 1-tedenskim s placebom nadzorovanim obdobjem v preskušanju Effisayil 1 so o okužbah poročali pri 17,1 % bolnikov, zdravljenih s spesolimabom, v primerjavi s 5,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V preskušanju Effisayil 1 so o resni okužbi (okužbi sečil) poročali pri 1 bolniku (2,9 %) v skupini s spesolimabom, v skupini s placebom pa o njej niso poročali pri nobenem bolniku.

V s placebom nadzorovanem obdobju do 48 tednov so v preskušanju Effisayil 2 o okužbah poročali pri 33,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spevigo, in pri 33,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom. V preskušanju Effisayil 2 so o resnih okužbah poročali pri 3 bolnikih (3,2 %) v skupini z zdravilom Spevigo in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.

Okužbe, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih s spesolimabom, so bile na splošno blage do zmerne, pri čemer ni bilo očitnega vzorca povezave s patogenom ali vrsto okužbe.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja vključujejo eritem, oteklino, bolečino, induracijo, občutek toplote, eksfoliacijo, papulo, pruritus, izpuščaj in urtikarijo na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile običajne blage do zmerne.

Pediatrična populacija

Razpoložljivi podatki za mladostnike so omejeni. 8 mladostnikov z GPP, starih od 14 do 17 let, je bilo vključenih v preskušanje Effisayil 2 (glejte poglavje 5.1). Na splošno je bil varnostni profil pri mladostnikih, ki so se zdravili s spesolimabom ($n = 6$), skladen z varnostnim profilom pri odraslih in ni bilo ugotovljenih novih pomislekov glede varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek spesolimaba, ki so ga dajali v kliničnih preskušanjih, je bil 1200 mg intravensko ali podkožno. Neželeni učinki, ki so jih opazili pri preiskovancih, ki so prejeli enkratno ali ponavljajočo se odmerke do 1200 mg, so bili skladni z že znanim varnostnim profilom spesolimaba.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvede simptomatsko zdravljenje, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC22

Mehanizem delovanja

Spesolimab je humanizirano antagonistično monoklonsko protitelo IgG1 (imunoglobulin G1), ki zavira signaliziranje humanega receptorja za interlevkin 36 (IL36R). Vezava spesolimaba na IL36R prepreči poznejšo aktivacijo IL36R preko njegovih ligandov (IL36 α , β in γ) ter navzdolnjo aktivacijo provnetnih poti.

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju bolnikov z GPP z intravenskim spesolimabom so po 1 tednu v serumu in koži opazili znižane ravni C-reaktivnega proteina (CRP), IL6, s celicami T pomagalkami (Th1/Th17) posredovanih citokinov, s keratinociti posredovanih vnetnih označevalcev, nevtrofilnih mediatorjev in provnetnih citokinov v primerjavi z izhodiščem, kar je bilo povezano z zmanjšanjem klinične resnosti. Ta znižanja ravni bioloških označevalcev so postala izrazitejša pri zadnjem merjenju v 8. tednu preskušanja Effisayil 1.

Klinična učinkovitost in varnost

Effisayil 1 (I368-0013)

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo (Effisayil 1) so izvedli za oceno klinične učinkovitosti in varnosti spesolimaba pri odraslih bolnikih z izbruhi generalizirane pustulozne psoriaze (GPP), diagnosticiranih po merilih evropske mreže strokovnjakov za redko in hudo psoriaro (ERASPEN – European Rare And Severe Psoriasis Expert Network), ne glede na stanje mutacije IL36RN. Bolnike so randomizirali, če so imeli izbruh zmerne do hude GPP, ki so ga opredelili na podlagi skupnega rezultata zdravnikove splošne ocene generalizirane pustulozne psoriaze (GPPGA – Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) (v razponu od 0 [brez] do 4 [huda]) najmanj 3 (zmerna), prisotnosti svežih pustul (pustul, ki so se pojavile na novo ali so se poslabšale), podocene pustulacije po GPPGA najmanj 2 (blaga) in prekritosti najmanj 5 % telesne površine z eritemom ter prisotnosti pustul. Bolniki so morali pred randomizacijo prekiniti sistemsko in lokalno zdravljenje GPP (glejte preglednico 2). Bolnike z življenjsko nevarnim izbruhom GPP in bolnike, ki so potrebovali intenzivno zdravljenje, so izključili iz študije.

Preglednica 2: Najkrajši čas med prekinitvijo zdravljenja z nedovoljenimi zdravili za zdravljenje GPP in randomizacijo (Effisayil 1)*

Trajanje obdobja premora v zdravljenju (»washout«)	Zdravila ali razred zdravil
2 meseca	adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, natalizumab, risankizumab, rituksimab, sekukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, raziskovalna zdravila za psoriazo (nebiološka zdravila)
6 tednov	etanercept
30 dni	sistemska imunomodulacijska zdravila (npr. kortikosteroidi**, ciklofosfamid), tofacitinib, apremilast; druga sistemska zdravila za zdravljenje psoriaze (npr. fumarati), kateri koli raziskovalni pripomoček ali zdravilo (razen zdravil za psoriazo); fotokemoterapija (npr. PUVA); afereza z adsorpcijo granulocitov in monocitov
7 dni	anakinra

* Zdravljenje se ni začelo 1 teden pred randomizacijo: fototerapija (npr. UVA, UVB), topikalno zdravljenje psoriaze ali katere koli druge bolezni kože (npr. topikalni kortikosteroidi, topikalni analogi vitamina D, katran, antralin, topikalni retinoidi); zdravljenje se ni začelo 2 tedna pred randomizacijo, v 2 tednih pred randomizacijo se odmerek ni povečal, zdravilo pa je moralo biti ukinjeno pred prejemanjem prvega odmerka: metotreksat, ciklosporin, retinoidi.

** Za inhalacijske kortikosteroide za zdravljenje astme ali kortikosteroidne kapljice, ki se dajejo v oko ali uho, ni omejitev.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil delež bolnikov s podoceno pustulacije po GPPGA 0 (kar je pomenilo, da ni bilo vidnih pustul) 1 teden po zdravljenju. Ključni sekundarni opazovani dogodek v študiji je bil delež bolnikov s skupno oceno po GPPGA 0 ali 1 (čista ali skoraj čista koža) po 1 tednu. Pri podoceni pustulacije po GPPGA 0 in skupni oceni po GPPGA 0/1 so v primerih uporabe drugega zdravila (t.i. »escape medication«) (zdravljenja po izbiri raziskovalca, če se je bolezen poslabšala), rešilnega zdravila (enkratnega 900-mg intravenskega odmerka spesolimaba) ali manjkajočih podatkov, bolnike opredelili kot neodzivne (NRI-non responder imputation).

Skupno so randomizirali 53 bolnikov (2 : 1) na prejem enkratnega 900-mg intravenskega odmerka spesolimaba (n = 35) ali placeba (n = 18). Bolniki v obeh zdravljenih skupinah, ki so po 1 tednu še vedno imeli simptome izbruha bolezni, so lahko razkrito prejeli enkratni 900-mg intravenski odmerek spesolimaba, kar je povzročilo, da je 8. dan 12 bolnikov (34 %) v skupini s spesolimabom prejelo drugi odmerek spesolimaba in 15 bolnikov (83 %) v skupini s placebom en odmerek spesolimaba. Poleg tega je 6 bolnikov (4 v skupini s spesolimabom; 2 v skupini s placebom) prejelo zdravljenje izbruha z enkratnim 900-mg intravenskim odmerkom spesolimaba zaradi ponovitve izbruha po 8. dnevu.

Preiskovano populacijo je sestavljalo 32 % moških in 68 % žensk. Povprečna starost je bila 43 (razpon: od 21 do 69) let; 55 % bolnikov je bilo belcev, 45 % pa je bilo Azijcev. Večina bolnikov, vključenih v študijo, je imela podoceno pustulacije po GPPGA 3 (43 %) ali 4 (36 %), skupna ocena po GPPGA pri bolnikih pa je bila 3 (81 %) ali 4 (19 %). 24,5 % bolnikov se je predhodno zdravilo z biološkimi zdravili za GPP.

Primarna in ključna sekundarna učinkovitost

Po 1 tednu je bila med skupino s spesolimabom in skupino s placebom statistično značilna razlika v deležu bolnikov, ki so dosegli podoceno pustulacije po GPPGA 0 (kar pomeni, da ni bilo vidnih pustul) in skupno oceno po GPPGA 0 ali 1 (čista ali skoraj čista koža) (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Podocena pustulacije po GPPGA in skupna ocena po GPPGA po 1 tednu (Effisayil 1)

	Placebo	Spesolimab 900 mg i.v.
Število analiziranih bolnikov	18	35
Bolniki, ki so dosegli podoceno pustulacije po GPPGA 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Vrednost p*	0,0004	
Bolniki, ki so dosegli skupno oceno po GPPGA 0 ali 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Vrednost p*	0,0118	

GPPGA = zdravnikova splošna ocena generalizirane pustulozne psoriaze; i.v. = intravensko

* enostranska vrednost p

Tako pri primarnem kot ključnem sekundarnem opazovanem dogodku so učinek zdravljenja opazili pri vseh bolnikih ne glede na stanje mutacije IL36RN.

Effisayil 2 (1368-0027)

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II b (Effisayil 2) so izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti spesolimaba za podkožno dajanje pri odraslih in mladostnikih z anamnezo GPP, diagnosticirano po merilih ERASPEN, ne glede na status mutacije IL36RN, ki so imeli v preteklosti vsaj dva izbruha GPP zmerne do hude jakosti. Bolniki so bili randomizirani, če so imeli ob presejanju in randomizaciji skupno oceno GPPGA 0 ali 1. Bolniki so morali sistemsko in topikalno zdravljenje GPP prekiniti pred randomizacijo ali ob njej. Ti bolniki so morali imeti v anamnezi poslabšanje med sočasnim zdravljenjem GPP ali poslabšanje v primeru zmanjšanja odmerka ali prenehanja jemanja teh sočasnih zdravil.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil čas do prvega izbruha GPP do 48. tedna (opredeljeno s podoceno pustulacije po GPPGA ≥ 2 in povišanje skupne ocene GPPGA za ≥ 2 od izhodišča). Ključni sekundarni opazovani dogodek v študiji je bil pojav vsaj enega izbruha do 48. tedna. Dodatni sekundarni opazovani dogodki v 48. tednu so bili čas do prvega poslabšanja glede na lestvico simptomov psoriaze (PSS – Psoriasis Symptom Scale) in glede na dermatološki indeks kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Quality of Life Index), ki je določen kot povečanje skupne ocene od izhodišča za 4 točke.

Skupaj so randomizirali 123 bolnikov (1 : 1 : 1 : 1), tako da je vsak prejel eno od štirih zdravljenj (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Zdravljene skupine v študiji Effisayil 2

	<i>Polnilni odmerek</i>	<i>Nadaljnji odmerki</i>
spesolimab	600 mg podkožno	300 mg podkožno vsake 4 tedne
spesolimab	600 mg podkožno	300 mg podkožno vsakih 12 tednov
spesolimab	300 mg podkožno	150 mg podkožno vsakih 12 tednov
Placebo	podkožno zdravljenje	podkožno zdravljenje vsake 4 tedne

Študijska populacija je zajemala 38,2 % moških in 61,8 % žensk. Povprečna starost je bila 40,4 leta (razpon: od 14 do 75 let), od tega je bilo 8 (6,5 %) mladostnikov (po 2 v vsaki zdravljene skupini); 64,2 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 35,8 % pa belopolnih. Bolniki, vključeni v študijo, so imeli podoceno pustulacije po GPPGA 1 (28,5 %) ali 0 (71,5 %), bolniki pa so imeli skupno oceno GPPGA 1 (86,2 %) ali 0 (13,8 %). Ob randomizaciji je 74,8 % bolnikov prejelo sistemsko zdravljenje GPP, ki pa je bilo prekinjeno na začetku randomiziranega študijskega zdravljenja.

Čeprav so v študiji Effisayil 2 preučevali 3 režime odmerjanja, je priporočen režim odmerjanja za preprečevanje izbruhov GPP podkožni polnilni odmerek 600 mg spesolimaba, ki mu sledi podkožni odmerek 300 mg zdravila Spevigo vsake 4 tedne (glejte poglavje 4.2). Spodaj so povzeti rezultati, ki se nanašajo na priporočen režim odmerjanja.

Bolniki, pri katerih se je pojavil izbruh, so lahko prejeli do dva razkrita 900-mg intravenska odmerka spesolimaba (glejte poglavje 4.2). Intravensko zdravljenje izbruha sta prejela 2 (6,7 %) bolnika v skupini, ki je prejela zdravljenje s priporočenim odmerkom spesolimaba, in 15 (48,4 %) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Zdravljenje s priporočenim odmerkom spesolimaba je v primerjavi s placebom privedlo do statistično pomembnega izboljšanja glede na primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Čas do prvega izbruha GPP in pojavitev vsaj enega izbruha GPP do 48. tedna (Effisayil 2)

	Placebo	Priporočeni odmerek spesolimaba
Število analiziranih bolnikov, N	31	30
Bolniki z izbruhi GPP, N (%) [*]	16 (51,6)	3 (10,0)
Razmerje ogroženosti (HR) ^{**} za čas do prvega izbruha v primerjavi s placebom (95-% IZ)	0,16 (0,05; 0,54)	
Vrednost p ^{***}	0,0005	
Razlika v tveganju za izbruh GPP v primerjavi s placebom (95-% IZ)	−39,0 % (−62,1; −15,9)	
Vrednost p ^{****}	0,0013	

^{*} Uporaba intravenskega zdravljenja s spesolimabom ali standardnega zdravljenja za zdravljenje poslabšanja GPP, kot je predpisal raziskovalec, sta veljala kot začetek izbruha GPP.

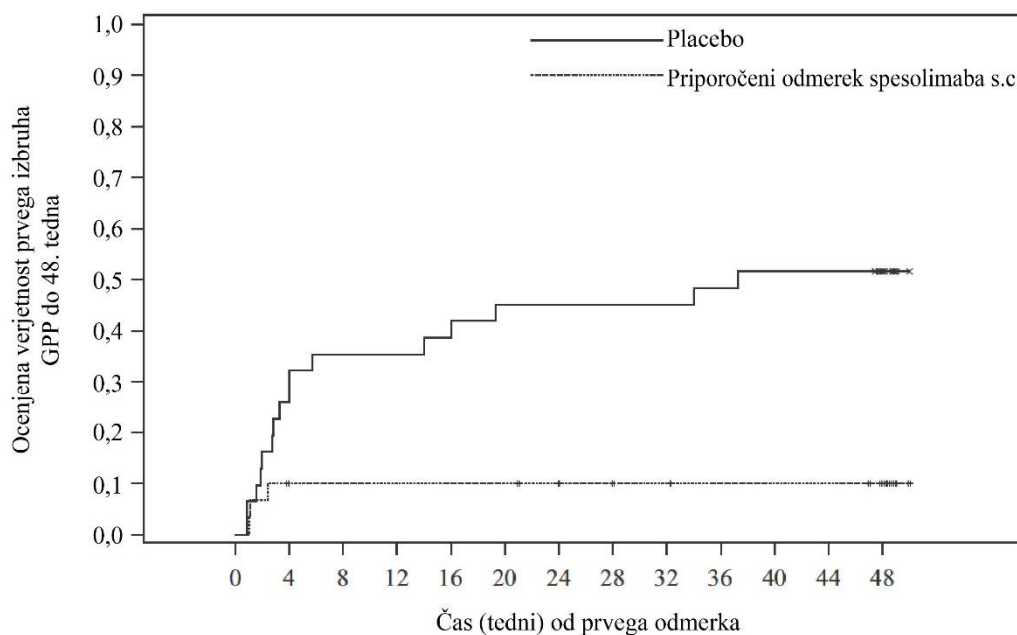
^{**} Regresijski model po Coxu, stratificiran glede na uporabo sistemskih zdravil za GPP ob randomizaciji

^{***} Test log-rank, stratificiran glede na uporabo sistema zdravljenja GPP ob randomizaciji; enostranska vrednost p

^{****} Test Cochran-Mantel-Haenszel po multipli imputaciji, stratificiran glede na uporabo sistema zdravljenja GPP ob randomizaciji; enostranska vrednost p

Učinkovitost podkožnega priporočenega odmerka spesolimaba v primerjavi s placebom so opazovali kmalu po randomizaciji in opazovanje nadaljevali do 48. tedna (glejte sliko 1).

Slika 1: Čas do prvega izbruha GPP do 48. tedna (Effisayil 2)



Ogroženi bolniki

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	17	16	15	15	11
Priporočeni odmerek spesolimaba s.c.	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	22	18

Tako za primarni kot za ključni sekundarni dogodek so opazovali učinek zdravljenja pri vseh bolnikih, ne glede na status mutacije IL36RN.

En mladostnik v skupini s placebom je za zdravljenje poslabšanja GPP prejemal standardno zdravljenje, kot je predpisal raziskovalec, in je bil obravnavan kot bolnik z izbruhom GPP. Pri nobenem mladostniku v skupini s priporočenim odmerkom spesolimaba ni prišlo do poslabšanja GPP.

Opazovali so tudi preprečevanje poslabšanja GPP z vidika PSS in DLQI, kot kažejo razmerja ogroženosti za PSS 0,42 (95-% IZ, 0,20; 0,91) in za DLQI 0,26 (95-% IZ, 0,11; 0,62).

Imunogenost

Pri 46 % bolnikov z GPP, zdravljenih z intravenskim spesolimabom v študiji Effisayil 1, so se razvila protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody). Pri večini preiskovancev, pozitivnih na ADA, so se razvila tudi nevtralizirajoča protitelesa. V študiji Effisayil 2 so se po več subkutanih odmerkih spesolimaba pri 41 % bolnikov razvila ADA. Pri večini preiskovancev, pozitivnih na ADA, so se razvila nevtralizirajoča protitelesa.

Očistek spesolimaba se je povečal skupaj s povečanjem titra ADA.

Ker se pri večini bolnikov v preskušanju Effisayil 1 ni pojavil ponoven izbruh, so podatki o ponovnem zdravljenju bolnikov z ADA ($n = 4$) omejeni. Trenutno ni znano, ali obstaja korelacija med prisotnostjo ADA proti spesolimabu in ohranjanjem učinkovitosti pri zdravljenju izbruhov. V študiji Effisayil 2 po podkožnem dajanju spesolimaba ni bilo očitnega vpliva prisotnosti ADA na učinkovitost ali varnost.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spevigo za pediatrično populacijo mlajših od 12 let pri zdravljenju generalizirane pustulozne psoriaze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijski farmakokinetični model so razvili na podlagi podatkov, zbranih pri zdravih preiskovancih, bolnikih z GPP in bolnikih z drugimi boleznimi. Po enkratnem 900-mg intravenskem odmerku je $AUC_{0-\infty}$ (95-odstotni IZ), ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela, pri običajnem ADA-negativnem bolniku z GPP, znašala 4750 (4510, 4970) $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$, C_{max} (95-odstotni IZ) pa 238 (218, 256) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po 600-mg podkožnem polnilnem odmerku spesolimaba, ki mu je sledil 300-mg podkožni odmerek spesolimaba vsake 4 tedne, je bila povprečna (KV%) koncentracija pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja od 33,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (37,6 %) do 42,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (43,0 %).

Absorpcija

Po enkratnem podkožnem odmerku spesolimaba pri zdravih prostovoljcih je bila najvišja koncentracija v plazmi dosežena od 5,5 do 7,0 dni po odmerjanju. Po podkožnem dajanju v trebuh je bila absolutna biološka razpoložljivost nekoliko višja pri višjih odmerkih, in sicer so bile ocenjene vrednosti 58 % pri 150 mg, 65 % pri 300 mg in 72 % pri 600 mg. Na podlagi omejenih podatkov je bila absolutna biološka razpoložljivost v stegnu po subkutanem odmerku 300 mg spesolimaba približno 85 %.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil običajni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 6,4 l.

Biotransformacija

Poti presnove spesolimaba niso opredelili. Ker gre za humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, naj bi se spesolimab po katabolnih poteh razgradil na majhne peptide in aminokisline na podoben način kot endogeni IgG.

Izločanje

Pri linearnem razponu odmerkov (od 0,3 do 20 mg/kg) na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je očistek spesolimaba (95-odstotni IZ) pri običajnem ADA-negativnem bolniku z GPP, s telesno maso 70 kg znašal 0,184 l/dan. Končni razpolovni čas je bil 25,5 dneva.

Linearnost/nelinearnost

Pri intravenskem dajanju je bila farmakokinetika spesolimaba linearna, in sicer je bilo povečanje izpostavljenosti pri razponu odmerkov od 0,3 do 20 mg/kg sorazmerno z odmerkom. Tako očistek (Cl) kot končni razpolovni čas sta bila neodvisna od odmerka. Po podkožnem dajanju enojnih odmerkov pa se je izpostavljenost pri razponu odmerkov od 150 mg do 600 mg zaradi rahlo višje biološke razpoložljivosti pri višjih odmerkih povečala nekoliko bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Telesna masa

Koncentracije spesolimaba so bile nižje pri preiskovancih z večjo telesno maso in višje pri preiskovancih z nižjo telesno maso. Spesolimaba pri bolnikih z GPP in telesno maso več kot 164 kg niso preučevali.

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije je priporočeni odmerek za mladostnike,

stare 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg, polovica odmerka, priporočenega za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg (glejte poglavje 4.2). Izpostavljenost pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg in prejmejo zmanjšan odmerek, je po pričakovanjih primerljiva z izpostavljenostjo, ki so jo ugotovili v študijah GPP.

Starejši/spol/rasa

Glede na populacijske farmakokinetične analize starost, spol in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko spesolimaba.

Jetna in ledvična okvara

Ker gre za monoklonsko protitelo, ni pričakovati, da bi se spesolimab izločal preko jeter ali ledvic. Uradnih preskušanj za oceno vpliva jetrne ali ledvične okvare na farmakokinetiko spesolimaba niso izvedli.

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi blaga jeterna okvara oz. blaga ali zmerna ledvična okvara vplivala na sistemsko izpostavljenost spesolimabu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike spesolimaba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 14 let, niso raziskali. Farmakokinetika spesolimaba v plazmi, opažena pri mladostnikih, je bila skladna s farmakokinetiko spesolimaba v plazmi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na razvoj in sposobnost razmnoževanja

Predklinične študije, ki so jih izvedli pri miših z uporabo nadomestnega protitelesa proti mišjemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali plodnost.

Genotoksičnost

Študij genotoksičnosti s spesolimabom niso izvedli.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti in mutagenosti s spesolimabom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat (E262)
ledocetna kislina (E260) (za uravnavanje pH)
saharoza
argininijev klorid
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta.

Po odprtju

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po odprtju razredčiti in infundirati takoj.

Po pripravi infuzije

Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 30 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. V času med pripravo in začetkom dajanja mora biti raztopina za infundiranje zaščitena pred svetlobo v skladu z lokalnimi standardnimi postopki.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo lahko neodprto vialo največ 24 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C, če je shranjena v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po odprtju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

7,5 ml koncentrata v brezbarvni 10-ml stekleni viali (steklo tipa I) s prevlečenim gumijastim zamaškom in aluminijasto objemno zaporko z modrim plastičnim gumbom.

Velikost pakiranja 2 viali.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je združljivo z infuzijskimi seti, izdelanimi iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP), polibutadiena in poliuretana (PUR), ter linijskimi membranskimi filtri, izdelanimi iz polietersulfona (PES; nevtralni in s pozitivnim nabojem) in poliamida (PA) s pozitivnim nabojem.

Navodila za rokovanje z zdravilom

- Vialo je treba pred uporabo vizualno pregledati. Če je raztopina motna, razbarvana ali vsebuje velike ali obarvane delce, je vialo treba zavreči.
- Zdravilo Spevigo je namenjeno samo za enkratno uporabo.
- Za pripravo raztopine za infundiranje je treba uporabiti aseptično tehniko:

- Za priporočeni odmerek 900 mg iz 100-ml vsebnika z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje izvlecite 15 ml in jih zavržite ter količino počasi nadomestite s 15 ml sterilnega koncentrata spesolimaba (dve viali po 450 mg/7,5 ml).
- Za priporočeni odmerek 450 mg iz 100-ml vsebnika z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje izvlecite 7,5 ml in jih zavržite ter količino počasi nadomestite s 7,5 ml sterilnega koncentrata spesolimaba (ena viala po 450 mg/7,5 ml).
- Pred uporabo nežno premešajte. Razredčeno raztopino spesolimaba za infundiranje morate uporabiti takoj.
- Zdravila Spevigo ne smemo mešati z drugimi zdravili. Za dajanje razredčene raztopine spesolimaba za infundiranje lahko uporabite že obstoječo intravensko linijo, če upoštevate zgoraj navedene informacije o združljivosti. Linijo morate pred infundiranjem in po koncu infundiranja izprati z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Skozi isti intravenski dostop sočasno ni dovoljeno dajati drugih infuzij.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1688/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. december 2022

Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg spesolimaba v 1 ml.

Spesolimab se pridobiva iz ovarijskih celic kitajskega hrčka s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Spevigo je indicirano za preprečevanje izbruhov generalizirane pustulozne psoriaze (GPP) pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetnimi boleznimi kože.

Zdravljenje se lahko začne z napolnjeno injekcijsko brizgo kot podkožna injekcija za preprečevanje izbruhov GPP ali z intravenskim odmerkom spesolimaba za zdravljenje izbruha GPP (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za preprečevanje izbruha GPP pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je 600-mg podkožni polnilni odmerek (štiri injekcije po 150 mg), ki mu sledi 300 mg (dve injekciji po 150 mg) s podkožnim dajanjem vsake 4 tedne.

Zdravila Spevigo niso preučevali pri bolnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg. Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije je priporočeni odmerek za mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg, 300-mg podkožni polnilni odmerek (dve injekciji po 150 mg), ki mu sledi 150 mg (ena injekcija po 150 mg) s podkožnim dajanjem vsake 4 tedne (glejte poglavje 5.2).

Klinični podatki za sočasno uporabo drugih zdravil za zdravljenje GPP in spesolimaba so omejeni. Uporaba spesolimaba v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje GPP ni priporočljiva, zato je treba ob začetku zdravljenja razmisliti o zmanjševanju odmerkov prejšnjih zdravil za zdravljenje GPP (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Zdravljenje izbruha GPP med preventivnim zdravljenjem GPP s podkožnim dajanjem

Če pri bolniku med prejemanjem podkožnega zdravila Spevigo pride do izbruha GPP, je izbruh GPP mogoče zdraviti z intravenskim dajanjem zdravila Spevigo (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje).

Začetek ali ponovni začetek podkožnega zdravljenja za preprečevanje GPP po intravenskem zdravljenju izbruha GPP

Štiri tedne po zdravljenju z intravenskim zdravilom Spevigo se lahko začne ali ponovno začne zdravljenje s podkožnim zdravilom Spevigo. Podkožni polnilni odmerek ni potreben.

Zamujeni odmerek

V primeru zamujenega odmerka je treba odmerek dati čim prej. Nato je treba z odmerjanjem nadaljevati ob rednem načrtovanem času.

Posebne populacije

Starejši

Prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ledvična ali jetrna okvara

Spesolimaba pri teh populacijah bolnikov niso formalno proučevali. Na splošno ni pričakovati, da bi te bolezni kakor koli klinično pomembno vplivale na farmakokinetiko monoklonskih protiteles, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost spesolimaba pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

Injekcijo je treba dati podkožno v zgornji del stegen ali v trebuh. Napolnjene injekcijske brizge ne smete injicirati v predele, kjer je koža občutljiva, modrikasta, eritematozna, indurativna ali brazgotinasta.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg:

600-mg podkožni polnilni odmerek (glejte poglavje Odmerjanje) mora dati zdravstveni delavec. Za vsako injiciranje je treba izbrati drugo mesto injiciranja, ki je vsaj 2 cm oddaljeno od prejšnjih mest injiciranja.

Pri naslednjih podkožnih 300-mg odmerkih si lahko bolniki, če zdravstveni delavec presodi, da je to primerno, po ustrezni poučitvi o tehniki subkutanega injiciranja v napolnjeni injekcijski brizgi

injicirajo sami ali pa jim ga lahko dajo negovalci.

Za celoten 300-mg odmerek je treba injicirati dve napolnjeni injekcijski brizgi po 150 mg, takoj eno za drugo. Za vsako od obeh injekcij je treba izbrati drugo mesto injiciranja, ki je vsaj 2 cm oddaljeno od prejšnjega mesta injiciranja.

Podrobna navodila za uporabo so priložena pakiranju.

Mladostniki, stari 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg:

Zdravilo Spevigo mora dati zdravstveni delavec.

Za 300-mg podkožni polnilni odmerek (glejte poglavje Odmerjanje) je treba injicirati dve napolnjeni injekcijski brizgi po 150 mg, takoj eno za drugo. Za vsako injiciranje je treba izbrati drugo mesto injiciranja, ki je vsaj 2 cm oddaljeno od prejšnjih mest injiciranja.

Za naslednji 150-mg odmerek je treba injicirati eno napolnjeno injekcijsko brizgo po 150 mg.

4.3 Kontraindikacije

Huda ali življenjsko nevarna preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.4).

Klinično pomembne aktivne okužbe (npr. aktivna tuberkuloza; glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Spesolimab lahko poveča tveganje za okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s kronično okužbo ali ponavljajočo se okužbo v anamnezi je treba pretehtati morebitna tveganja in pričakovane klinične koristi zdravljenja, preden se jim predpiše spesolimab. Zdravljenje s spesolimabom se ne sme uvesti pri bolnikih s kakršno koli klinično pomembno aktivno okužbo, dokler okužba ne izzveni ali se ustrezno ne zdravi. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se med zdravljenjem s spesolimabom ali po njem pojavijo znaki ali simptomi klinično pomembne okužbe.

Če se pri bolniku, ki se zdravi s podkožno injekcijo zdravila Spevigo za preprečevanje izbruha GPP, pojavi klinično pomembna aktivna okužba, je treba zdravljenje z zdravilom Spevigo prekiniti. O ponovnem začetku zdravljenja lahko razmislite, ko okužba izzveni ali je ustrezno zdravljena.

Ocena glede tuberkuloze pred zdravljenjem

Pred začetkom zdravljenja s spesolimabom je bolnike treba oceniti glede okužbe s tuberkulozo (TB). Spesolimab je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno okužbo s TB (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z latentno TB, TB v anamnezi ali možno predhodno izpostavljenostjo osebam z aktivno tuberkulozo, pri katerih ni mogoče potrditi, da so prejeli ustrezno zdravljenje, je treba pred začetkom zdravljenja s spesolimabom razmisliti o zdravljenju TB. Med zdravljenjem s spesolimabom in po njem je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov aktivne TB.

Preobčutljivostne reakcije

Pri uporabi monoklonskih protiteles, kot je spesolimab, se lahko pojavijo preobčutljivostne reakcije. Preobčutljivost lahko vključuje takojšnje reakcije, kot je anafilaksija, in zapoznele reakcije, kot je reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).

Če se pri bolniku pojavijo znaki anafilaksije ali druge resne preobčutljivosti, je treba zdravljenje s spesolimabom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.3).

Uporaba pri bolnikih z neposrednim, življenjsko nevarnim izbruhom GPP

Za zdravljenje izbruhov GPP glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Izkušenj z uporabo spesolimaba pri bolnikih z neposrednim, življenjsko nevarnim izbruhom GPP ali izbruhom, ki zahteva intenzivno zdravljenje, ni.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili za zdravljenje GPP ali imunosupresivi

Varnost in učinkovitost spesolimaba v kombinaciji z imunosupresivi, vključno z biološkimi zdravili, nista bili sistematično ocenjeni. V klinični študiji o preprečevanju izbruhov GPP je bilo treba prekiniti vsa ostala zdravljenja za GPP, preden so uvedli zdravljenje s spesolimabom, pri tem pa je bilo potrebno obdobje premora v zdravljenju (»washout«) za večino drugih zdravil (biološka zdravila, druga sistemska imunomodulacijska zdravila) ali prekinitev zdravljenja na dan randomizacije (dan začetka preventivnega zdravljenja s spesolimabom) (glejte poglavje 5.1).

Uporaba spesolimaba v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje GPP ni priporočljiva. Za preprečevanje tveganja izbruhov GPP je treba ob začetku preventivnega zdravljenja GPP s spesolimabom razmisliti o zmanjševanju odmerkov prejšnjih zdravil. Če je potrebno, se med zdravljenjem lahko uporabijo druga zdravila za zdravljenje GPP (npr. v primeru poslabšanja ali po izbruhu) po presoji lečečega zdravnika.

Cepjenja

Ni znano, ali spesolimab vpliva na učinkovitost cepiv.

Podatki o morebitnem sekundarnem prenosu okužbe z živimi cepivi pri bolnikih, ki prejemajo spesolimab, niso na voljo (glejte poglavje 4.5). Časovni razmik med cepljenji z živimi cepivi in začetkom zdravljenja s spesolimabom mora biti najmanj 4 tedne. Živa cepiva se ne smejo dajati med zdravljenjem s spesolimabom in še najmanj 16 tednov po njem.

Pred začetkom uporabe spesolimaba za preprečevanje izbruhov GPP je treba razmisliti o izvedbi vseh ustreznih cepljenj v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenja.

Periferna nevropatija

Ni znano kakšna je možnost pojava periferne nevropatije pri uporabi spesolimaba. V kliničnih preskušanjih s spesolimabom so poročali o primerih periferne nevropatije. Zdravniki morajo biti pozorni na simptome, ki bi lahko kazali na nov pojav periferne nevropatije.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Pri bolnikih z GPP ni pričakovati, da bi bil spesolimab

povzročitelj s citokini posredovanih medsebojnih delovanj preko CYP.

Sočasno s spesolimabom ni dovoljeno dajati živih cepiv (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje s sočasno uporabo spesolimaba in imunosupresivov so omejene (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi spesolimaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Predklinične študije, pri katerih so uporabili nadomestno monoklonsko protitelo proti za miši specifičnemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Znano je, da človeški imunoglobulin (IgG) prehaja skozi placento. Iz previdnostnih razlogov se je uporabi spesolimaba med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Podatkov o izločanju spesolimaba v materino mleko ni. Pri človeku v prvih nekaj dneh po rojstvu pride do izločanja protiteles IgG v mleko, njihova koncentracija pa se kmalu zatem zmanjša na nizko raven. Posledično v prvih nekaj dneh lahko pride do prenosa protiteles IgG na novorojenčka preko mleka. V tem kratkem obdobju tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Pozneje se spesolimab med dojenjem lahko uporablja, če je to klinično potrebno. Če je bilo zdravljenje prekinjeno pred zadnjim trimesečjem nosečnosti, se dojenje lahko začne takoj po rojstvu.

Plodnost

Podatki o vplivu spesolimaba na plodnost pri človeku niso na voljo. Študije na miših, pri katerih so uporabili nadomestno monoklonsko protitelo proti za miši specifičnemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, ki bi bili posledica antagonizma IL36R (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Spevigo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali, so bile okužbe (33,3 %), pri čemer so se resne okužbe pojavile pri 3 bolnikih (3,2 %) (glejte Opis izbranih neželenih učinkov).

Preglednica neželenih učinkov

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in skupinah pogostnosti v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnosti
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	okužba ^{a)}	zelo pogosti
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pruritus	pogosti
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	reakcije na mestu injiciranja	zelo pogosti ^{b)}
	utrujenost	pogosti

^{a)} okužbi, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili okužba sečil (pogosti) in okužba zgornjih dihal (zelo pogosti)

^{b)} v preskušanju Effisayil 1 o tem niso poročali

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Med 1-tedenskim s placebom nadzorovanim obdobjem v preskušanju Effisayil 1 so o okužbah poročali pri 17,1 % bolnikov, zdravljenih s spesolimabom, v primerjavi s 5,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V preskušanju Effisayil 1 so o resni okužbi (okužbi sečil) poročali pri 1 bolniku (2,9 %) v skupini s spesolimabom, v skupini s placebom pa o njej niso poročali pri nobenem bolniku.

V s placebom nadzorovanim obdobju do 48 tednov so v preskušanju Effisayil 2 o okužbah poročali pri 33,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Spevigo, in pri 33,3 % bolnikov, zdravljenih s placebom. V preskušanju Effisayil 2 so o resnih okužbah poročali pri 3 bolnikih (3,2 %) v skupini z zdravilom Spevigo in pri nobenem bolniku v skupini s placebom.

Okužbe, ki so jih opažali v kliničnih preskušanjih s spesolimabom, so bile na splošno blage do zmerne, pri čemer ni bilo očitnega vzorca povezave s patogenom ali vrsto okužbe.

Reakcije na mestu injiciranja

Reakcije na mestu injiciranja vključujejo eritem, oteklino, bolečino, induracijo, občutek toplote, eksfoliacijo, papulo, pruritus, izpuščaj in urtikarijo na mestu injiciranja. Reakcije na mestu injiciranja so bile običajne blage do zmerne.

Pediatrična populacija

Razpoložljivi podatki za mladostnike so omejeni. Osem mladostnikov z GPP, starih od 14 do 17 let, je bilo vključenih v preskušanje Effisayil 2 (glejte poglavje 5.1). Na splošno je bil varnostni profil pri mladostnikih, ki so se zdravili s spesolimabom (n = 6), skladen z varnostnim profilom pri odraslih in ni bilo ugotovljenih novih pomislekov glede varnosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek spesolimaba, ki so ga dajali v kliničnih preskušanjih, je bil 1200 mg intravensko ali podkožno. Neželeni učinki, ki so jih opažali pri preiskovancih, ki so prejeli enkratno ali ponavljajoče se odmerke do 1200 mg, so bili skladni z že znanim varnostnim profilom spesolimaba.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da se bolnika spremlja glede kakršnih koli znakov ali simptomov neželenih učinkov in uvede simptomatsko zdravljenje, če je to potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interleukinov, oznaka ATC: L04AC22

Mehanizem delovanja

Spesolimab je humanizirano antagonistično monoklonsko protitelo IgG1 (imunoglobulin G1), ki zavira signaliziranje humanega receptorja za interleukin 36 (IL36R). Vezava spesolimaba na IL36R prepreči poznejšo aktivacijo IL36R preko njegovih ligandov (IL36 α , β in γ) ter aktivacijo provnetnih poti.

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju bolnikov z GPP z intravenskim spesolimabom so po 1 tednu v serumu in koži opazili znižane ravni C-reaktivnega proteina (CRP), IL6, s celicami T pomagalkami (Th1/Th17) posredovanih citokinov, s keratinociti posredovanih vnetnih označevalcev, nevtrofilnih mediatorjev in provnetnih citokinov v primerjavi z izhodiščem, kar je bilo povezano z zmanjšanjem klinične resnosti. Ta znižanja ravni bioloških označevalcev so postala izrazitejša pri zadnjem merjenju v 8. tednu preskušanja Effisayil 1.

Klinična učinkovitost in varnost

Effisayil 2 (1368-0027)

Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano študijo faze II b (Effisayil 2) so izvedli za oceno učinkovitosti in varnosti spesolimaba za podkožno dajanje pri odraslih in mladostnikih z anamnezo GPP, diagnosticirano po merilih ERASPEN, ne glede na status mutacije IL36RN, ki so imeli v preteklosti vsaj dva izbruha GPP zmerne do hude jakosti. Bolniki so bili randomizirani, če so imeli ob presejanju in randomizaciji skupno oceno GPPGA 0 ali 1. Bolniki so morali sistemsko in topikalno zdravljenje GPP prekiniti pred randomizacijo ali ob njej. Ti bolniki so morali imeti v anamnezi poslabšanje med sočasnim zdravljenjem z GPP ali poslabšanje v primeru zmanjšanja odmerka ali prenehanja jemanja teh sočasnih zdravil.

Primarni opazovani dogodek v študiji je bil čas do prvega izbruha GPP do 48. tedna (opredeljeno z podoceno pustulacije po GPPGA ≥ 2 in povišanje skupne ocene GPPGA za ≥ 2 od izhodišča). Ključni sekundarni opazovani dogodek v študiji je bil pojav vsaj enega izbruha do 48. tedna. Dodatni sekundarni opazovani dogodki v 48. tednu so bili čas do prvega poslabšanja glede na lestvico simptomov psoriaze (PSS – Psoriasis Symptom Scale) in glede na dermatološki indeks kakovosti življenja (DLQI – Dermatology Quality of Life Index), ki je določen kot povečanje skupne ocene od izhodišča za 4 točke.

Skupaj so randomizirali 123 bolnikov (1 : 1 : 1 : 1), tako da je vsak prejel eno od štirih zdravljenj (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Zdravljene skupine v študiji Effisayil 2

	<i>Polnilni odmerek</i>	<i>Nadaljnji odmerki</i>
spesolimab	600 mg podkožno	300 mg podkožno vsake 4 tedne
spesolimab	600 mg podkožno	300 mg podkožno vsakih 12 tednov
spesolimab	300 mg podkožno	150 mg podkožno vsakih 12 tednov
Placebo	podkožno zdravljenje	podkožno zdravljenje vsake 4 tedne

Študijska populacija je zajemala 38,2 % moških in 61,8 % žensk. Povprečna starost je bila 40,4 leta (razpon: od 14 do 75 let), od tega je bilo 8 (6,5 %) mladostnikov (po 2 v vsaki zdravljene skupini); 64,2 % bolnikov je bilo azijskega porekla, 35,8 % pa belopolnih. Bolniki, vključeni v študijo, so imeli

podoceno pustulacije po GPPGA 1 (28,5 %) ali 0 (71,5 %), bolniki pa so imeli skupno oceno GPPGA 1 (86,2 %) ali 0 (13,8 %). Ob randomizaciji je 74,8 % bolnikov prejelo sistemsko zdravljenje GPP, ki pa je bilo prekinjeno na začetku randomiziranega študijskega zdravljenja.

Čeprav so v študiji Effisayil 2 preučevali 3 režime odmerjanja, je priporočen režim odmerjanja za preprečevanje izbruhov GPP podkožni polnilni odmerek 600 mg spesolimaba, ki mu sledi podkožni odmerek 300 mg zdravila Spevigo vsake 4 tedne (glejte poglavje 4.2). Spodaj so povzeti rezultati, ki se nanašajo na priporočen režim odmerjanja.

Bolniki, pri katerih se je pojavil izbruh, so lahko prejeli do dva razkrita 900-mg intravenska odmerka spesolimaba (glejte poglavje 4.2). Intravensko zdravljenje izbruha sta prejela 2 (6,7 %) bolnika v skupini, ki je prejela zdravljenje s priporočenim odmerkom spesolimaba, in 15 (48,4 %) bolnikov v skupini, ki je prejela placebo.

Zdravljenje s priporočenim odmerkom spesolimaba je v primerjavi s placebom privedlo do statistično pomembnega izboljšanja glede na primarni in ključni sekundarni opazovani dogodek (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Čas do prvega izbruha GPP in pojavitev vsaj enega izbruha GPP do 48. tedna (Effisayil 2)

	Placebo	Priporočeni odmerek spesolimaba
Število analiziranih bolnikov, N	31	30
Bolniki z izbruhi GPP, N (%)*	16 (51,6)	3 (10,0)
Razmerje ogroženosti (HR)** za čas do prvega izbruha v primerjavi s placebom (95-% IZ)	0,16 (0,05; 0,54)	
Vrednost p***	0,0005	
Razlika v tveganju za izbruh GPP v primerjavi s placebom (95-% IZ)	-39,0 % (-62,1; -15,9)	
Vrednost p****	0,0013	

* Uporaba intravenskega zdravljenja s spesolimabom ali standardnega zdravljenja za zdravljenje poslabšanja GPP, kot je predpisal raziskovalec, sta veljala kot začetek izbruha GPP.

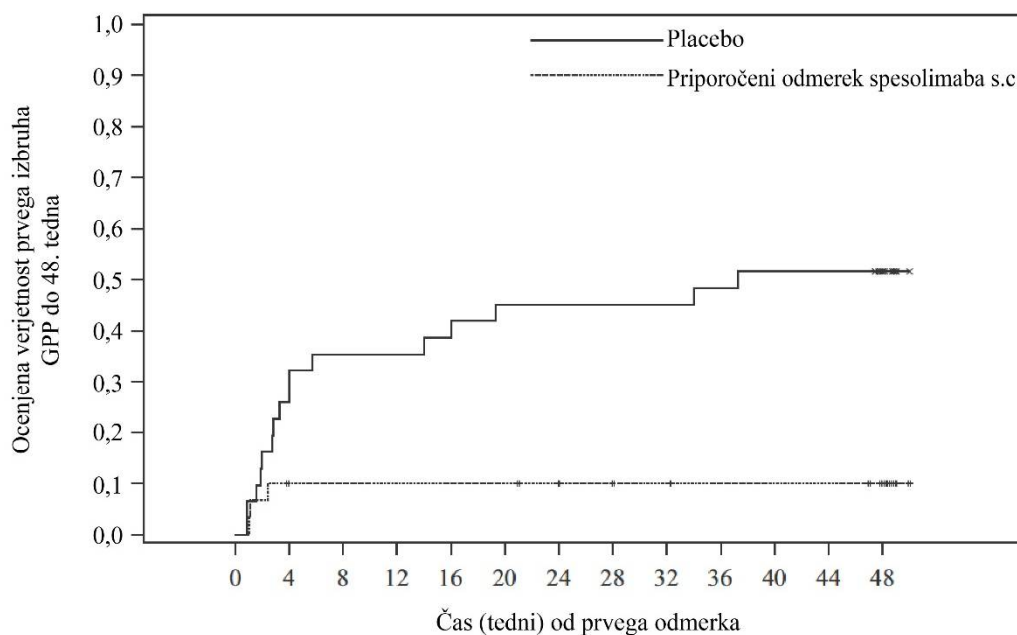
** Regresijski model po Coxu, stratificiran glede na uporabo sistemskih zdravil za GPP ob randomizaciji

*** Test log-rank, stratificiran glede na uporabo sistema zdravljenja GPP ob randomizaciji; enostranska vrednost p

**** Test Cochran-Mantel-Haenszel po multipli imputaciji, stratificiran glede na uporabo sistema zdravljenja GPP ob randomizaciji; enostranska vrednost p

Učinkovitost podkožnega priporočenega odmerka spesolimaba v primerjavi s placebom so opazovali kmalu po randomizaciji in opazovanje nadaljevali do 48. tedna (glejte sliko 1).

Slika 1: Čas do prvega izbruha GPP do 48. tedna (Effisayil 2)



Ogroženi bolniki

Placebo	31	23	20	20	19	17	17	17	17	16	15	15	11
Priporočeni odmerek spesolimaba s.c.	30	26	26	26	26	26	25	24	23	22	22	22	18

Tako za primarni kot za ključni sekundarni dogodek so opazovali učinek zdravljenja pri vseh bolnikih, ne glede na status mutacije IL36RN.

En mladostnik v skupini s placebom je za zdravljenje poslabšanja GPP prejemal standardno zdravljenje, kot je predpisal raziskovalec, in je bil obravnavan kot bolnik z izbruhom GPP. Pri nobenem mladostniku v skupini s priporočenim odmerkom spesolimaba ni prišlo do poslabšanja GPP.

Opazovali so tudi preprečevanje poslabšanja GPP z vidika PSS in DLQI, kot kažejo razmerja ogroženosti za PSS 0,42 (95-% IZ, 0,20; 0,91) in za DLQI 0,26 (95-% IZ, 0,11; 0,62).

Imunogenost

Pri 46 % bolnikov z GPP, zdravljenih z intravenskim spesolimabom v študiji Effisayil 1, so se razvila protitelesa proti zdravilu (ADA – anti-drug antibody). Pri večini preiskovancev, pozitivnih na ADA, so se razvila tudi nevtralizirajoča protitelesa. V študiji Effisayil 2 so se po več subkutanih odmerkih spesolimaba pri 41 % bolnikov razvila ADA. Pri večini preiskovancev, pozitivnih na ADA, so se razvila nevtralizirajoča protitelesa.

Očistek spesolimaba se je povečal skupaj s povečanjem titra ADA.

Pri večini bolnikov v preskušanju Effisayil 1 se ni pojavil ponoven izbruh, zato so podatki o ponovnem zdravljenju bolnikov z ADA (n = 4) omejeni. Trenutno ni znano, ali obstaja korelacija med prisotnostjo ADA proti spesolimabu in ohranjanjem učinkovitosti pri zdravljenju izbruhov. V študiji Effisayil 2 po podkožnem dajanju spesolimaba ni bilo očitnega vpliva prisotnosti ADA na učinkovitost ali varnost.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Spevigo za pediatrično populacijo mlajših od 12 let pri zdravljenju generalizirane pustulozne psoriaze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Populacijski farmakokinetični model so razvili na podlagi podatkov, zbranih pri zdravih preiskovancih, bolnikih z GPP in bolnikih z drugimi boleznimi. Po enkratnem 900-mg intravenskem odmerku je $AUC_{0-\infty}$ (95-odstotni IZ), ocenjena na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela, pri običajnem ADA-negativnem bolniku z GPP, znašala 4750 (4510, 4970) $\mu\text{g}\cdot\text{dan}/\text{ml}$, C_{max} (95-odstotni IZ) pa 238 (218, 256) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po 600-mg podkožnem polnilnem odmerku spesolimaba, ki mu je sledil 300-mg podkožni odmerek spesolimaba vsake 4 tedne, je bila povprečna ($KV\%$) koncentracija pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja od 33,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (37,6 %) do 42,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (43,0 %).

Absorpcija

Po enkratnem podkožnem odmerku spesolimaba pri zdravih prostovoljcih je bila najvišja koncentracija v plazmi dosežena od 5,5 do 7,0 dni po odmerjanju. Po podkožnem dajanju v trebuh je bila absolutna biološka razpoložljivost nekoliko višja pri višjih odmerkih, in sicer so bile ocenjene vrednosti 58 % pri 150 mg, 65 % pri 300 mg in 72 % pri 600 mg. Na podlagi omejenih podatkov je bila absolutna biološka razpoložljivost v stegnu po subkutanem odmerku 300 mg spesolimaba približno 85 %.

Porazdelitev

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil običajni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja 6,4 l.

Biotransformacija

Poti presnove spesolimaba niso opredelili. Ker gre za humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, naj bi se spesolimab po katabolnih poteh razgradil na majhne peptide in aminokisline na podoben način kot endogeni IgG.

Izločanje

Pri linearnem razponu odmerkov (0,3 do 20 mg/kg) na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modela je očistek spesolimaba (95-odstotni IZ) pri običajnem ADA-negativnem bolniku z GPP, s telesno maso 70 kg znašal 0,184 l/dan. Končni razpolovni čas je bil 25,5 dneva.

Linearnost/nelinearnost

Pri intravenskem dajanju je bila farmakokinetika spesolimaba linearna, in sicer je bilo povečanje izpostavljenosti pri razponu odmerkov od 0,3 do 20 mg/kg sorazmerno z odmerkom. Tako očistek (Cl) kot končni razpolovni čas sta bila neodvisna od odmerka. Po podkožnem dajanju enojnih odmerkov pa se je izpostavljenost pri razponu odmerkov od 150 mg do 600 mg zaradi rahlo višje biološke razpoložljivosti pri višjih odmerkih povečala nekoliko bolj kot sorazmerno z odmerkom.

Telesna masa

Koncentracije spesolimaba so bile nižje pri preiskovancih z večjo telesno maso in višje pri preiskovancih z nižjo telesno maso. Spesolimaba pri bolnikih z GPP in telesno maso več kot 164 kg niso preučevali. Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja in simulacije je priporočen odmerek za mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg, polovica odmerka, priporočenega za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg (glejte poglavje 4.2). Izpostavljenost pri bolnikih, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg in prejmejo zmanjšan odmerek, je po pričakovanjih primerljiva z izpostavljenostjo, ki so jo ugotovili v študijah GPP.

Starejši/spol/rasa

Glede na populacijske farmakokinetične analize starost, spol in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko spesolimaba.

Jetrna in ledvična okvara

Ker gre za monoklonsko protitelo, ni pričakovati, da bi se spesolimab izločal preko jeter ali ledvic. Uradnih preskušanj za oceno vpliva jetrne ali ledvične okvare na farmakokinetiko spesolimaba niso izvedli.

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala, da bi blaga jetrna okvara oz. blaga ali zmerna ledvična okvara vplivala na sistemsko izpostavljenost spesolimabu.

Pediatrična populacija

Farmakokinetike spesolimaba pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 14 let, niso raziskali.

Farmakokinetika spesolimaba v plazmi, opažena pri mladostnikih, je bila skladna s farmakokinetiko spesolimaba v plazmi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na razvoj in sposobnost razmnoževanja

Predklinične študije, ki so jih izvedli pri miših z uporabo nadomestnega protitelesa proti mišjemu IL36R, ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/ploda ali plodnost.

Genotoksičnost

Študij genotoksičnosti s spesolimabom niso izvedli.

Kancerogenost

Študij kancerogenosti in mutagenosti s spesolimabom niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev acetat trihidrat (E262)
ledocetna kislina (E260) (za uravnavanje pH)
saharoza
argininijev klorid
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Napolnjene injekcijske brizge zdravila Spevigo ne uporabljajte, če je bila zamrznjena, tudi če je bila odtajana.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo lahko napolnjeno injekcijsko brizgo največ 14 dni shranjujete pri temperaturi do 25 °C, če je shranjena v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Spevigo je treba zavreči, če je bila več kot 14 dni shranjena pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Napolnjena injekcijska brizga s samodejnim ščitnikom igle, podaljšano prirobnico za prste, potisni bat in batno zaporko (prevlečeno z butilno gumo, silikonizirano).

Velikost pakiranja 2 napolnjeni injekcijski brizgi.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Napolnjene injekcijske brizge je treba 15 do 30 minut pred injiciranjem vzeti iz hladilnika in kartonske škatle, da se segrejejo na sobno temperaturo (do 25 °C). Napolnjenih injekcijskih brizg ne postavljajte na neposredno sončno svetlobo.

Splošni posebni previdnostni ukrepi

Pred uporabo je priporočeno vizualno pregledati vsako napolnjeno injekcijsko brizgo. Raztopina mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumene barve. Raztopina lahko vsebuje nekaj prosojnih do belih delcev, povezanih z zdravilom. Zdravila Spevigo ne smete uporabljati, če je raztopina motna, razbarvana ali vsebuje velike delce.

Ne uporabljajte, če so napolnjene injekcijske brizge padle ali so videti poškodovane.
Ne odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni za injiciranje.

Vsaka napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1688/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. december 2022

Datum zadnjega podaljšanja: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
FRANCIJA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev učinkovitosti in varnosti spesolimaba pri zdravljenju izbruhov pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 12 let in več, z generalizirano pustulozno psoriazo (GPP) mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti študijo 1368-0120, odprto preskušanje pri zdravljenju ponavljajočih se izbruhov pri odraslih bolnikih z generalizirano pustulozno psoriazo, v skladu z dogovorjenim protokolom in predložiti končne rezultate.	januarja 2028

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
spesolimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 450 mg spesolimaba v 7,5 ml.

En mililiter koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 60 mg spesolimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat (E262), ledocetna kislina (E260), saharoza, argininijev klorid, polisorbit 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
2 viali po 450 mg/7,5 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Pred uporabo lahko neodprto vialo shranjujete pri temperaturi do 30 °C največ 24 ur.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1688/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Spevigo 450 mg sterilni koncentrat
spesolimab
i.v. infundiranje po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

7,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
spesolimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg spesolimaba v 1 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev acetat trihidrat (E262), ledocetna kislina (E260), saharoza, argininijev klorid, polisorbit 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
2 napolnjeni injekcijski brizgi

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Pred uporabo lahko zdravilo Spevigo shranjujete pri temperaturi do 25 °C največ 14 dni.
Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1688/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Spevigo 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PODSTAVEK

1. IME ZDRAVILA

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

19. DRUGO – ODTIS NA PODSTAVKU

Injekcija 1

Injekcija 2

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STI NIH OVOJNINAH

OZNAKA NA BRIZGI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Spevigo 150 mg injekcija
spesolimab
sc

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Spevigo 450 mg koncentrat za raztopino za infundiranje spesolimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spevigo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Spevigo
3. Kako boste prejeli zdravilo Spevigo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spevigo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spevigo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Spevigo

Zdravilo Spevigo vsebuje učinkovino spesolimab. Spesolimab spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci interleukinov (IL). Zdravilo deluje tako, da preprečuje delovanje beljakovine, imenovane IL36R, ki sodeluje pri vnetju.

Za kaj uporabljamo zdravilo Spevigo

Zdravilo Spevigo uporabljamo pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, kot samostojno zdravilo za zdravljenje izbruhov redke vnetne bolezni kože, imenovane generalizirana pustulozna psoriaza (GPP). Med izbruhom bolezni se lahko pri bolnikih nenadoma pojavijo boleči kožni mehurčki na velikih predelih kože. Ti mehurčki, ki jih imenujemo tudi pustule, so napolnjeni z gnojem. Koža lahko postane rdeča, srbeča, suha, razpokana ali luskasta. Pri bolnikih se lahko pojavijo tudi bolj splošni znaki in simptomi, kot so vročina, glavobol, huda utrujenost ali pekoč občutek na koži.

Zdravilo Spevigo izboljša čistost kože in zmanjša simptome GPP med izbruhom bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Spevigo

Vaše zdravljenje bo uvedel in nadzoroval zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetnimi boleznimi kože.

Zdravila Spevigo ne smete prejeti, če:

- ste alergični na spesolimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Spevigo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate trenutno okužbo ali imate okužbo, ki se ponavlja. Vročina, gripi podobni simptomi, utrujenost ali kratka sapa, kašelj, ki ne izgine, topla, rdeča in boleča koža ali boleč izpuščaj z mehurji so lahko znaki in simptomi okužbe;

- če imate ali ste imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku z osebo s tuberkulozo;
- če ste bili pred kratkim cepljeni ali načrtujete cepljenje. Najmanj 16 tednov po prejemu zdravila Spevigo ne smete prejeti določenih vrst cepiv (živih cepiv);
- če imate simptome, kot so oslabele noge ali roke, ki prej ni bila prisotna, ali odrevenelost (zmanjšana občutljivost), mravljinčenje ali pekoč občutek v katerem koli delu telesa. To so lahko znaki periferne nevropatije (prizadetosti perifernih živcev).

Okužbe

Če po prejemu zdravila Spevigo opazite kakršne koli znake ali simptome okužbe, čim prej obvestite zdravnika; glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.

Alergijske reakcije

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če med prejemanjem tega zdravila ali po njem opazite katere koli znake ali simptome alergijske reakcije. Alergijske reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni ali tednov po prejemu zdravila Spevigo. Za znake in simptome glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Spevigo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let, saj ga pri tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Spevigo

Obvestite zdravnika:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje GPP;
- če boste ali pa ste bili pred kratkim cepljeni. Najmanj 16 tednov po prejemu zdravila Spevigo ne smete prejeti določenih vrst cepiv (živih cepiv).

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Ni namreč znano, kako bo to zdravilo vplivalo na dojenčka.

Uporabi zdravila Spevigo se je zato bolje izogibati med nosečnostjo.

Če ste noseči, lahko to zdravilo prejmete le, če vam to izrecno priporoči zdravnik.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Spevigo prehaja v materino mleko. Zdravilo Spevigo lahko prehaja v materino mleko v prvih dneh po porodu. Zato morate zdravnika obvestiti, če dojite ali načrtujete dojenje, da bo lahko presodil, ali lahko prejmete zdravilo Spevigo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Spevigo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Spevigo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako boste prejeli zdravilo Spevigo

Priporočeni odmerek za odrasle in mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je 900 mg (dve viali po 450 mg).

Priporočeni odmerek za mladostnike, stare 12 let in več, ki tehtajo od 30 do manj kot 40 kg, je 450 mg (ena viala po 450 mg).

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta zdravilo dala z infuzijo (kapalno infuzijo) v veno. Dajanje zdravila bo trajalo 90 minut, do največ 180 minut, če bodo infuzijo upočasnili ali začasno prekinili.

Če boste še vedno imeli simptome izbruha bolezni, se lahko zdravnik odloči, da boste en teden po prvem odmerku prejeli še drugi odmerek zdravila Spevigo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Spevigo, kot bi smeli

To zdravilo vam bosta dala zdravnik ali medicinska sestra. Če menite, da ste prejeli prevelik odmerek zdravila Spevigo, nemudoma obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če med prejetjem tega zdravila ali po njem opazite katere koli znake ali simptome alergijske reakcije. Ti lahko vključujejo:

- težko dihanje ali težave pri požiranju,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela;
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali bulicami nad površino kože, ki se razlikujejo od simptomov GPP;
- omotičnost.

Alergijske reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni ali tednov po prejemu zdravila Spevigo.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam 2-8 tednov po prejemu zdravila pojavi kakršen koli razširjen kožni izpuščaj, ki ga prej niste imeli, vročina in/ali otekanje obraza. To so lahko znaki zapoznele alergijske reakcije (preobčutljivosti).

Čim prej obvestite zdravnika, če opazite katere koli znake ali simptome okužbe.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov). Ti lahko vključujejo:

- vročino, kašelj;
- pogosto uriniranje, bolečino ali pekoč občutek med uriniranjem ali kri v urinu, ki so lahko simptomi okužb sečil.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od spodaj navedenih drugih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rdečina, otekanje, otrdelost, občutek toplote, bolečina, luščenje kože, majhne, čvrste izbokline na koži, srbenje, kožni izpuščaj ali koprivnica na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- srbenje,
- utrujenost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spevigo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na viali in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C) (glejte informacije za zdravstvene delavce na koncu tega navodila za uporabo).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spevigo

- Učinkovina je spesolimab. Ena viala vsebuje 450 mg spesolimaba v 7,5 ml koncentrata za raztopino za infundiranje.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat (E262), ledocetna kislina (E260) (za uravnavanje pH), saharoza, argininijev klorid, polisorbat 20 (E432) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Spevigo in vsebina pakiranja

Spevigo koncentrat za raztopino za infundiranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumena raztopina v 10-ml brezbarvni stekleni viali (steklo tipa I) s prevlečenim gumijastim zamaškom in aluminijasto objemno zaporko z modrim plastičnim gumbom.

Eno pakiranje vsebuje 2 viali.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg, je enkratni odmerek po 900 mg (2 viali po 450 mg) v obliki intravenske infuzije.

Če simptomi izbruha bolezni vztrajajo, se lahko 1 teden po začetnem odmerku da dodatni 900-mg odmerek.

Priporočeni odmerek pri mladostnikih, starih 12 let in več, ki tehtajo ≥ 30 in < 40 kg, je enkratni 450-mg odmerek (1 viala po 450 mg) v obliki intravenske infuzije. Če simptomi izbruha bolezni vztrajajo, se lahko 1 teden po začetnem odmerku aplicira dodaten 450-mg odmerek.

Zdravilo Spevigo je pred uporabo treba razredčiti. Ne sme se dajati s hitro intravensko infuzijo ali v obliki bolusa.

Po redčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje se zdravilo Spevigo da v obliki 90-minutne neprekinjene intravenske infuzije po intravenski liniji, ki vsebuje sterilni, nepirogen linijski filter z majhno vezavo beljakovin (velikost por 0,2 mikrona). Skozi isti intravenski dostop sočasno ni dovoljeno dajati drugih infuzij.

V primerih, ko se infundiranje upočasni ali začasno prekine, skupni čas infundiranja (vključno s časom prekinitve) ne sme biti daljši od 180 minut.

Navodila za ravnanje z zdravilom

- Vialo je treba pred uporabo vizualno pregledati.
 - Zdravilo Spevigo je brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumena, bistra do rahlo opalescentna raztopina.
 - Če je raztopina motna, razbarvana ali vsebuje velike ali obarvane delce, je vialo treba zavreči.
- Sterilni koncentrat spesolimaba je namenjen samo za enkratno uporabo.
- Za pripravo raztopine za infundiranje je treba uporabiti aseptično tehniko:
 - Za priporočeni odmerek 900 mg iz 100-ml vsebnika z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje izvlecite 15 ml in jih zavržite ter količino počasi nadomestite s 15 ml sterilnega koncentrata spesolimaba (dve viali po 450 mg/7,5 ml).
 - Za priporočeni odmerek 450 mg iz 100-ml vsebnika z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje izvlecite 7,5 ml in jih zavržite ter količino počasi nadomestite s 7,5 ml sterilnega koncentrata spesolimaba (ena viala po 450 mg/7,5 ml).
 - Pred uporabo nežno premešajte. Razredčeno raztopino spesolimaba za infundiranje morate uporabiti takoj.
- Zdravila Spevigo ne smemo mešati z drugimi zdravili. Za dajanje razredčene raztopine spesolimaba za infundiranje lahko uporabite že obstoječo intravensko linijo. Linijo morate pred infundiranjem in po koncu infundiranja izprati z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Skozi isti intravenski dostop sočasno ni dovoljeno dajati drugih infuzij.
- Zdravilo Spevigo je združljivo z infuzijskimi seti, izdelanimi iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE), polipropilena (PP), polibutadiena in poliuretana (PUR), ter linijskimi membranskimi filtri, izdelanimi iz polietersulfona (PES; nevtralni in s pozitivnim nabojem) in poliamida (PA) s pozitivnim nabojem.

Pogoji shranjevanja

Neodprta viala

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pred uporabo lahko neodprto vialo največ 24 ur shranjujete pri temperaturi do 30 °C, če je shranjena v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odprtju

- Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo po odprtju razredčiti in infundirati takoj.

Po pripravi infuzije

- Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine med uporabo so dokazali za 24 ur pri temperaturi 2 °C-30 °C.
- Z mikrobiološkega vidika je treba razredčeno raztopino za infundiranje uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa shranjevanje ne sme biti daljše od 24 ur pri temperaturi 2 °C-8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. V času med pripravo in začetkom dajanja mora biti raztopina za infundiranje zaščitena pred svetlobo v skladu z lokalnimi standardnimi postopki.

Navodilo za uporabo

Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi spesolimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Spevigo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Spevigo
3. Kako uporabljati zdravilo Spevigo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Spevigo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Spevigo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Spevigo

Zdravilo Spevigo vsebuje učinkovino spesolimab. Spesolimab spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci interleukinov (IL). Zdravilo deluje tako, da preprečuje delovanje beljakovine, imenovane IL36R, ki sodeluje pri vnetju.

Za kaj uporabljamo zdravilo Spevigo

Zdravilo Spevigo uporabljamo pri odraslih in mladostnikih za zdravljenje in preprečevanje izbruhov redke vnetne bolezni kože, imenovane generalizirana pustulozna psoriaza (GPP). Med izbruhom bolezni se lahko pri bolnikih nenadoma pojavijo boleči kožni mehurčki na velikih predelih kože. Ti mehurčki, ki jih imenujemo tudi pustule, so napolnjeni z gnojem. Koža lahko postane rdeča, srbeča, suha, razpokana ali luskasta. Pri bolnikih se lahko pojavijo tudi bolj splošni znaki in simptomi, kot so vročina, glavobol, huda utrujenost ali pekoč občutek na koži.

Zdravilo Spevigo očisti pustule in druge pojave na koži ter lahko zato pomaga zmanjšati znake in simptome vaše bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Spevigo

Vaše zdravljenje bo uvedel in nadzoroval zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z vnetnimi boleznimi kože.

Ne uporabljajte zdravila Spevigo

- če ste alergični na spesolimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate aktivno tuberkulozo ali druge hude okužbe (glejte »Opozorila in previdnostni ukrepi«).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn začnete uporabljati zdravilo Spevigo in med njegovo uporabo, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro:

- če imate trenutno okužbo ali imate okužbo, ki se ponavlja. Vročina, gripi podobni simptomi, utrujenost ali kratka sapa, kašelj, ki ne izgine, topla, rdeča in boleča koža ali boleč izpuščaj z

- mehurji so lahko znaki in simptomi okužbe;
- če imate ali ste imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku z osebo s tuberkulozo;
 - če ste bili pred kratkim cepljeni ali načrtujete cepljenje. Najmanj 16 tednov po prejemu zdravila Spevigo ne smete prejeti določenih vrst cepiv (živih cepiv). Vaš zdravnik bo preveril, ali potrebujete pred zdravljenjem z zdravilom Spevigo morebitna cepiva;
 - če imate simptome, kot so oslabele roke ali noge, ki prej ni bila prisotna, ali odrevenelost (zmanjšana občutljivost), mravljinčenje ali pekoč občutek v katerem koli delu telesa. To so lahko znaki periferne nevropatije (prizadetosti perifernih živcev).

Pomembno je, da si zabeležite številko serije zdravila Spevigo.

Vsakič, ko prejmete novo pakiranje zdravila Spevigo, si zapišite datum in številko serije (ki je na ovojnini poleg oznake »Lot«) ter te informacije shranite na varnem mestu.

Okužbe

Če med uporabo zdravila Spevigo opazite kakršne koli znake ali simptome okužbe, čim prej obvestite zdravnika; glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.

Alergijske reakcije

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če med uporabo ali po uporabi tega zdravila opazite katere koli znake ali simptome alergijske reakcije. Alergijske reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni ali tednov po začetku uporabe zdravila Spevigo. Za znake in simptome glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Spevigo ni priporočljivo za otroke, mlajše od 12 let, saj ga pri tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Spevigo

Obvestite zdravnika:

- če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo;
- če boste ali pa ste bili pred kratkim cepljeni. Najmanj 16 tednov po prejemu zdravila Spevigo ne smete prejeti določenih vrst cepiv (živih cepiv).

Če ste negotovi, se pred uporabo zdravila Spevigo in med njo posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Ni namreč znano, kako bo to zdravilo vplivalo na dojenčka.

Uporabi zdravila Spevigo se je zato bolje izogibati med nosečnostjo.

Če ste noseči, lahko to zdravilo prejmete le, če vam to izrecno priporoči zdravnik.

Dojenje

Ni znano, ali zdravilo Spevigo prehaja v materino mleko. Zdravilo Spevigo lahko prehaja v materino mleko v prvih dneh po porodu. Zato morate zdravnika obvestiti, če dojite ali načrtujete dojenje, da bo lahko presodil, ali lahko uporabite zdravilo Spevigo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Spevigo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Spevigo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Spevigo

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte napotke v tem navodilu ali navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Spevigo morate uporabiti

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več, ki tehtajo vsaj 40 kg		
	Koliko?	Kdaj?
1. odmerek	600 mg (štiri 150-mg injekcije)	Kot vam naroči zdravnik
Nadaljnji odmerki	300 mg (dve 150-mg injekciji)	Vsake 4 tedne z začetkom po 1. odmerku

Prvi odmerek vam mora dati vaš zdravnik ali medicinska sestra.

Skupaj z zdravnikom ali medicinsko sestro se boste odločili, ali si boste to zdravilo injicirali sami. Sami si tega zdravila ne injicirajte, razen če vas je o tem, kako je to treba storiti, poučil zdravnik ali medicinska sestra. Injekcije vam lahko daje tudi negovalec, potem ko je za to usposobljen.

Preden si sami injicirate zdravilo Spevigo, preberite »Navodila za uporabo« na koncu tega navodila.

Mladostniki, stari 12 let in več, ki tehtajo od 30 do manj kot 40 kg		
	Koliko?	Kdaj?
1. odmerek	300 mg (dve 150-mg injekciji)	Kot vam naroči zdravnik
Nadaljnji odmerki	150 mg (ena 150-mg injekcija)	Vsake 4 tedne z začetkom po 1. odmerku

Zdravilo Spevigo vam mora dati vaš zdravnik ali medicinska sestra.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Spevigo, kot bi smeli

Če ste uporabili več zdravila Spevigo, kot bi smeli, ali ste odmerek prejeli prej, kot je predpisano, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Spevigo

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Spevigo, si odmerek injicirajte takoj, ko to ugotovite. Če niste prepričani, kaj storiti, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Spevigo

Ne prenehajte uporabljati zdravila Spevigo, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate z zdravljenjem, se lahko simptomi vrnejo ali pa pride do izbruha bolezni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če med uporabo ali po uporabi tega zdravila opazite katere koli znake ali simptome alergijske reakcije. Ti lahko vključujejo:

- težko dihanje ali težave pri požiranju,
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali žrela;
- hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali bulicami nad površino kože, ki se razlikujejo od simptomov GPP;

- omotičnost.

Alergijske reakcije se lahko pojavijo tudi nekaj dni ali tednov po uporabi zdravila Spevigo.

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam 2-8 tednov po uporabi zdravila pojavi kakršen koli razširjen kožni izpuščaj, ki ga prej niste imeli, vročina in/ali otekanje obraza. To so lahko znaki zapoznele alergijske reakcije (preobčutljivosti).

Čim prej obvestite zdravnika, če opazite katere koli znake ali simptome okužbe. Ti so lahko med drugim:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vročina, kašelj;
- pogosto uriniranje, bolečino ali pekoč občutek med uriniranjem ali kri v urinu, ki so lahko simptomi okužb sečil.

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od spodaj navedenih drugih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- rdečina, otekanje, otrellost, občutek toplote, bolečina, luščenje kože, majhne, čvrste izbokline na koži, srbenje, kožni izpuščaj ali koprivnica na mestu injiciranja.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- srbenje,
- utrujenost.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Spevigo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila **ne** smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na napolnjeni injekcijski brizgi in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C). **Ne** zamrzujte. Zdravila Spevigo **ne** uporabljajte, če je bilo zamrznjeno, tudi če je bilo odtajano.

Po potrebi lahko zdravilo Spevigo shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) največ 14 dni. Če je bilo zdravilo Spevigo na sobni temperaturi več kot 14 dni, ga zavrzite.

Shranjujte v originalnem pakiranju za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je tekočina motna ali vsebuje kosmiče ali velike delce.

Zdravila **ne** smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Spevigo

- Učinkovina je spesolimab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg spesolimaba v 1 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so natrijev acetat trihidrat (E262), ledocetna kislina (E260) (za uravnavanje pH), saharoza, argininijev klorid, polisorbit 20 (E432) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Spevigo in vsebina pakiranja

Spevigo raztopina za injiciranje je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rjavkasto-rumena raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi z varnostnim pokrovčkom. Tekočina lahko vsebuje drobne bele ali prozorne delce. Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg v 1 ml raztopine za injiciranje.

Eno pakiranje vsebuje 2 napolnjeni injekcijski brizgi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo

Spevigo 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Seznanjanje z zdravilom Spevigo

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje učinkovino spesolimab v raztopini za podkožno injiciranje in omogoča lažje dajanje fiksnega odmerka spesolimaba.

Preden začnete uporabljati to zdravilo pri sebi ali pri svojem otroku, poskrbite, da vas o tem pouči vaš zdravnik ali medicinska sestra. Nato preberite navodilo, priloženo zdravilu, in ta navodila za uporabo, da zagotovite, da boste dali pravilen odmerek. Če ste slabovidni in ne morete dobro videti, vam mora pomagati usposobljen negovalec.

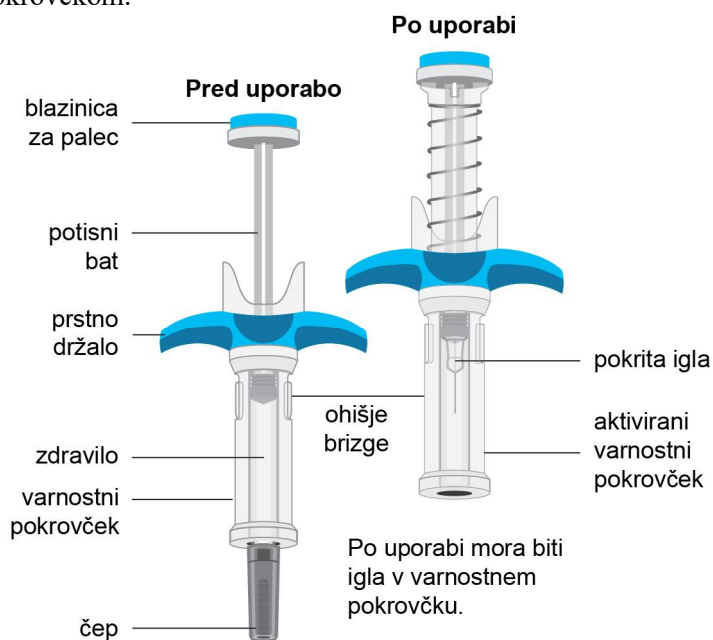
Če imate kakršno koli vprašanje, vprašajte svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zdravilo Spevigo je za enkratno uporabo. Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabite znova.

Napolnjena injekcijska brizga zdravila Spevigo je videti tako:

Zdravilo Spevigo je napolnjena injekcijska brizga z varnostnim pokrovčkom. Igla se po injiciranju uvleče nazaj v varnostni pokrovček.

Na naslednji sliki je prikazano zdravilo Spevigo pred uporabo in po njej z aktiviranim varnostnim pokrovčkom.



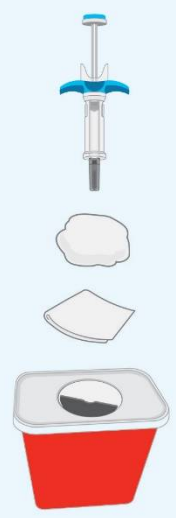
Zdravstveni delavec je vam ali vašemu otroku predpisal odmerek zdravila Spevigo, za celoten odmerek pa sta potrebni dve injekciji. Za dajanje celotnega odmerka morate injicirati vsebino obeh napolnjenih injekcijskih brizg, ki sta priloženi v škatli.

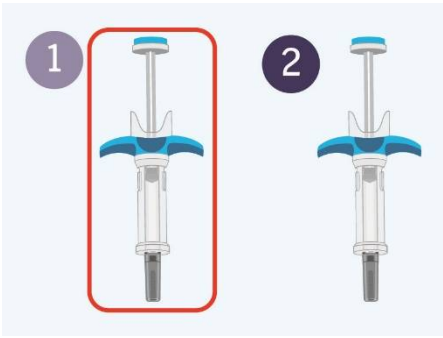
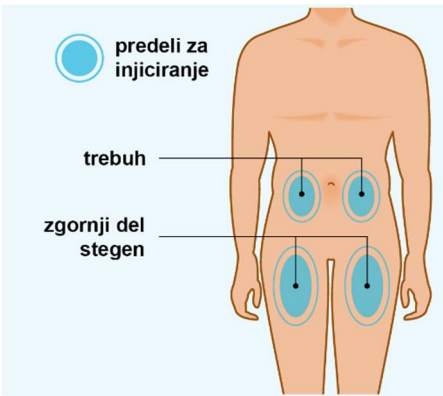
Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila Spevigo

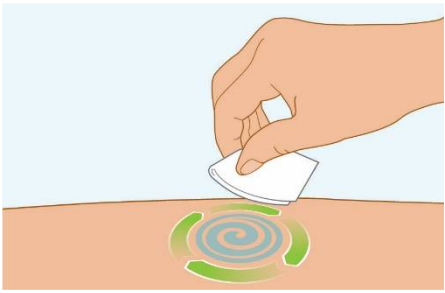
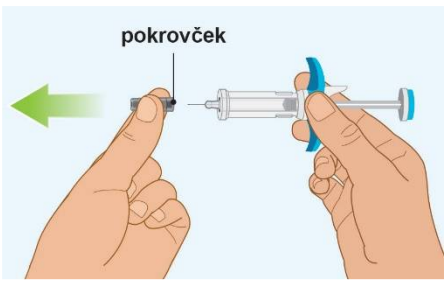
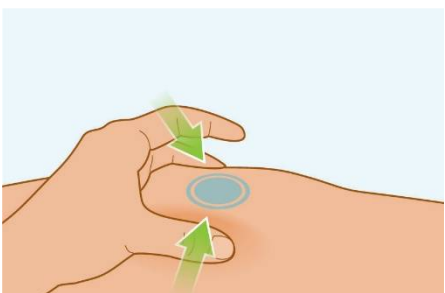
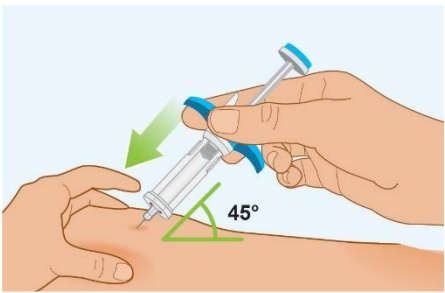
- Napolnjene injekcijske brizge **ne** uporabljajte, dokler vam ne pokažejo pravilnega načina dajanja injekcije ter dokler ne preberete in razumete teh navodil za rokovanje.
- Preglejte škatlo, v kateri je izdelek, in se prepričajte, da imate pravo zdravilo, pravo število napolnjenih injekcijskih brizg za odmerek, ki je bil predpisan vam ali vašemu otroku, ter ali je izdelek morda poškodovan ali pa mu je potekel rok uporabnosti.
- **Ne** odstranite pokrovčka, dokler niste pripravljeni na injiciranje.
- **Ne** uporabite zdravila Spevigo:
 - če je tekočina motna ali vsebuje kosmiče ali velike delce;
 - če je potekel **rok uporabnosti (EXP)**;
 - če so napolnjene injekcijske brizge padle ali so videti poškodovane.

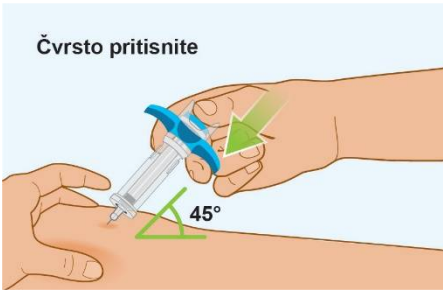
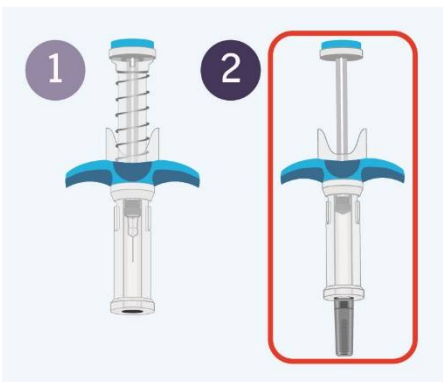
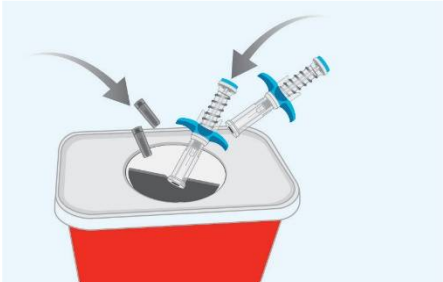
- Pomembno je, da si zabeležite številko serije zdravila Spevigo. Vsakič, ko prejmete novo pakiranje zdravila Spevigo, si zapišite datum in številko serije (ki je na ovojnini poleg oznake »Lot«) ter te informacije shranite na varnem mestu.
- Zdravilo Spevigo injicirajte podkožno (subkutana injekcija) bodisi v zgornji del stegen ali v trebuh (abdomen). Zdravila Spevigo **ne** injicirajte v noben drug del telesa.
- Če imate pri injiciranju kakršne koli težave, postopka injiciranja z napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Spevigo **ne** ponovite. Za pomoč pokličite svojega zdravnika.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za uporabo zdravila Spevigo sledite spodnjim korakom

1. KORAK	Zbiranje potrebščin
 2 napolnjeni injekcijski brizgi zdravila Spevigo 2 tampona iz gaze ali zloženca (nista priloženi) 2 alkoholna robčka (nista priložena) 1 vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov (ni priložen)	• Vzemite škatlo zdravila Spevigo iz hladilnika in iz škatle vzemite napolnjene injekcijske brizge. • Zberite potrebščine, navedene levo, in jih postavite na čisto, ravno delovno površino v dobro osvetljenem prostoru. • Če nimate vseh navedenih potrebščin, se obrnite na farmacevta. • Za odstranjevanje glejte 10. korak: »Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg in pokrovčkov«.
2. KORAK	Priprava na injiciranje zdravila Spevigo
 Zdravilo naj se segreje na sobno temperaturo 15-30 minut Umijte si roke	• Počakajte 15 do 30 minut, da se zdravilo segreje na sobno temperaturo, da se izognete nelagodju med injiciranjem. Postopka segrevanja na noben način ne pospešujte, na primer z uporabo mikrovalovne pečice ali postavljanjem brizge v toplo vodo. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne pustite na neposredni sončni svetlobi. • Roke si dobro umijte z milom in vodo ter jih osušite.

3. KORAK	Pregled napolnjenih injekcijskih brizg
	Preverite obe napolnjeni injekcijski brizgi: • Preverite, ali se ime zdravila in odmerek na napolnjenih injekcijskih brizgah ujemata z vašim ali otrokovim receptom. • Preverite rok uporabnosti (EXP) na obeh napolnjenih injekcijskih brizgah. Če je rok uporabnosti potekel, ju ne uporabljajte. • Preverite obe napolnjeni injekcijski brizgi in se prepričajte, da nista poškodovani, razpokani in da ne puščata. Ne uporabljajte ju, če je kateri koli del napolnjenih injekcijskih brizg razpokan, zlomljen ali pušča. • Prepričajte se, da je zdravilo v obeh napolnjenih injekcijskih brizgah brezbarvno do rahlo rumeno. Vsebuje lahko drobne bele ali prozorne delce. Zdravila ne uporabljajte, če je motno ali ima kosmiče ali velike delce. • Zračni mehurčki so normalen pojav in jih ni treba odstraniti. • Zdravila ne uporabite, če je napolnjena injekcijska brizga zdravila Spevigo padla.
Priprava na prvo injiciranje	
	Pripravite se na prvo od dveh injekcij. Ne pozabite, da boste naslednje korake ponovili z drugo napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po prvi injekciji. Za celoten odmerek sta potrebni dve injekciji.
4. KORAK	Izbira mesta injiciranja
	Izberite mesto injiciranja. • Uporabite lahko predel na: ○ zgornjem delu stegen ali ○ trebuhu (abdomnu), razen predela 5 cm okrog popka. • Za vsako injiciranje izberite drugo mesto injiciranja, vsaj 2 cm stran od zadnjega mesta injiciranja. • Ne injicirajte v predel blizu pasu ali popka. • Ne injicirajte v občutljive predele, predele z modricami, rdeče ali trde predele ali predele z brazgotinami. • Ne injicirajte skozi oblačila.

5. KORAK	Čiščenje mesta injiciranja
	• Mesto injiciranja očistite z alkoholnim robčkom in pustite, da se osuši. • Ne dotikajte se tega mesta pred injiciranjem. • Ne pihajte ali pahljajte čistega predela.
6. KORAK	Odstranjevanje pokrovčka
	• Z eno roko držite napolnjeno injekcijsko brizgo za prstno držalo. Z drugo roko potegnite pokrovček naravnost stran. ○ Ne potegnite ali primite potisnega bata. ○ Ne zasukajte pokrovčka. Če pokrovček zasučete, se lahko igla poškoduje. ○ Ne uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je igla ukrivljena ali poškodovana. Če iglo nenamerno skrivite, je ne poskušajte poravnati. • Pokrovček odložite. • Zdravilo uporabite, takoj ko odstranite pokrovček. ○ Pokrovčka ne poskušajte namestiti nazaj na iglo. Ponovno zapiranje lahko privede do poškodbe zaradi vboda z iglo. ○ Pred injiciranjem se igle ne dotikajte in pazite, da se igla ničesar ne dotakne.
7. KORAK	Stisnite kožo
	• Nežno stisnite očiščeno kožo okoli mesta injiciranja in jo trdno držite. • Kožo držite stisnjeno ves čas injiciranja. Injekcijo boste injicirali v stisnjeno kožo. • Ne izpustite je, dokler po koncu injiciranja igle ne odstranite iz kože.
8. KORAK	Pred injiciranjem si oglejte korake A, B in C ter se naučite, kako pravilno injicirati
Pomembno: Ne premaknite napolnjene injekcijske brizge, ko iglo vstavljate v kožo, med injiciranjem ali ko iglo odstranjujete iz kože.	
	• Napolnjeno injekcijsko brizgo držite za modro prstno držalo. Ne dotikajte se modre blazinice za palec. • S hitrim gibom, »kot puščica«, vstavite iglo v stisnjeno kožo pod kotom približno 45 stopinj. • Igle med vstavljanjem ali med injiciranjem ne premikajte.

A Vstavljanje igle	
	Kako injicirati zdravilo Spevigo: • S palcem počasi pritisnite na modro blazinico za palec, da potisnete potisni bat navzdol v ohišje brizge. • Še naprej pritiskajte na modro blazinico za palec, dokler se potisni bat ne premakne do konca navzdol. • Prepričajte se, da modre blazinice za palec ne morete več pritisniti, tako da se lahko aktivira vgrajeni varnostni pokrovček.
B Injiciranje zdravila	
	• Počasi umaknite palec z modre blazinice za palec, da se igla umakne iz kože in se skrije v varnostni pokrovček. ○ Prepričajte se, da se je blazinica za palec vrnila nazaj in je igla v varnostnem pokrovčku. ○ Če igla ni v varnostnem pokrovčku, pokličite svojega zdravnika. Morda niste prejeli celotnega odmerka. • Če pride do krvavitve, na mesto za nekaj sekund pritisnite tampon iz gaze ali zloženec. • Ne drgnite mesta injiciranja. • Po potrebi namestite obliž.
C Preverjanje, ali je injiciranje popolno	
9. KORAK	Drugo injiciranje
	• Izberite drugo mesto injiciranja. Novo mesto injiciranja naj bo od zadnjega mesta injiciranja oddaljeno vsaj 2 cm. • Vzemite drugo napolnjeno injekcijsko brizgo. • Takoj ponovite korake od 4 do 8. • Nato nadaljujte z 10. korakom. Pomembno: Za celoten odmerek zdravila Spevigo morate injicirati vsebino obeh napolnjenih injekcijskih brizg.
10. KORAK	Odstranjevanje uporabljenih napolnjenih injekcijskih brizg in pokrovčkov
	• Uporabljene napolnjene injekcijske brizge in pokrovčke takoj po uporabi odvrzite v vsebnik za ostre predmete. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne odvrzite med gospodinjske odpadke. • Vaš zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo povedali, kako vrniti poln vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov. • Napolnjenih injekcijskih brizg ne uporabite ponovno. Pomembno: Vsebnik za odstranjevanje ostrih predmetov vedno shranjujte zunaj dosega otrok.