

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spevigo 450 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml.

Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 60 mg de espesolimab.

Tras la dilución, cada mililitro de la solución contiene 9 mg de espesolimab (ver sección 6.6).

Espesolimab se produce en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución entre transparente y ligeramente opalescente y entre incolora y de un ligero color marrón amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Spevigo está indicado para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) como monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel.

Posología

La dosis recomendada es una dosis única de 900 mg (dos viales de 450 mg) administrada en forma de perfusión intravenosa.

Si los síntomas del brote persisten, se puede administrar otra dosis de 900 mg una semana después de la dosis inicial.

Los datos clínicos sobre el tratamiento de los brotes posteriores son muy limitados (ver sección 4.4).

Los datos clínicos sobre el uso concomitante de otros tratamientos de la PPG con espesolimab son limitados. Espesolimab no se debe utilizar en combinación con otros tratamientos de la PPG, p. ej., inmunosupresores sistémicos, para tratar un brote (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado espesolimab en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estos trastornos tengan un impacto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de espesolimab en adolescentes de 12 a 18 años. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante de espesolimab en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Este medicamento es solo para perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida (en embolada) o lenta.

Tras la dilución con una solución inyectable con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio, se administra en forma de perfusión intravenosa continua a través de una vía intravenosa que contiene un filtro en línea estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm) durante 90 minutos. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.

En caso de que la perfusión se ralentice o se interrumpa temporalmente, el tiempo total de perfusión (incluido el tiempo de parada) no debe ser superior a 180 minutos (ver sección 4.4).

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 (ver sección 4.4).

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Espesolimab puede aumentar el riesgo de infecciones (ver sección 4.8).

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recidivante, se deben tener en cuenta los posibles riesgos y los beneficios clínicos esperados del tratamiento antes de prescribir espesolimab. No se debe iniciar el tratamiento con espesolimab en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante después del tratamiento con espesolimab.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con espesolimab, se debe evaluar a los pacientes para descartar una

infección tuberculosa. Espesolimab está contraindicado en pacientes con infección tuberculosa activa (ver sección 4.3).

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con espesolimab en pacientes con tuberculosis latente, antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento. Después del tratamiento con espesolimab, se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de tuberculosis activa.

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión

Se pueden producir hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión con anticuerpos monoclonales como espesolimab. La hipersensibilidad puede incluir reacciones inmediatas como la anafilaxia y reacciones retardadas como la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Si un paciente presenta signos de anafilaxia u otra hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con espesolimab y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver sección 4.3).

Si un paciente presenta hipersensibilidad leve o moderada durante la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar administrar el tratamiento médico adecuado (p. ej., antihistamínicos y/o corticosteroides sistémicos). Tras la resolución de la reacción, se puede reiniciar la perfusión a una velocidad de perfusión más lenta con un aumento gradual hasta completar la perfusión (ver sección 4.2).

Uso en pacientes con un brote repentino de PPG potencialmente mortal

No hay experiencia en el uso de espesolimab en pacientes con un brote repentino de PPG potencialmente mortal o un brote que precisa tratamiento en cuidados intensivos.

Uso concomitante con otros tratamientos para la PPG

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad y eficacia de espesolimab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos (ver sección 4.5). En el estudio clínico para el tratamiento de los brotes de PPG, se aplicó un periodo de lavado para la mayoría de los demás tratamientos (biológicos u otros tratamientos inmunomoduladores sistémicos), mientras que algunos se interrumpieron antes de iniciar el tratamiento con espesolimab sin que fuera necesario un periodo de lavado (metotrexato, ciclosporina, retinoides o tratamientos tópicos) (ver sección 5.1).

No se recomienda el uso concomitante de otros inmunosupresores con espesolimab. Al iniciar el tratamiento con espesolimab se deben suspender otros tratamientos para la PPG y no se deben utilizar de forma concomitante (p. ej., con inmunosupresores sistémicos) para tratar el brote.

Retratamiento

Se dispone de datos muy limitados sobre la eficacia y la seguridad del retratamiento con espesolimab para un nuevo brote posterior. Se dispone de datos de cinco pacientes con PPG que recibieron retratamiento en un nuevo brote posterior y que fueron objeto de seguimiento durante un mínimo de 8 semanas.

Inmunizaciones

Se desconoce si espesolimab afecta a la eficacia de las vacunas.

No se dispone de datos sobre la posible transmisión secundaria de infecciones por vacunas de virus vivos en pacientes que reciben espesolimab (ver sección 4.5). El intervalo entre las vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con espesolimab debe ser de al menos 4 semanas.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos durante al menos 16 semanas después del tratamiento con espesolimab.

Neuropatía periférica

Se desconoce la posibilidad de aparición de neuropatía periférica con espesolimab. Se han notificado casos de neuropatía periférica en ensayos clínicos con espesolimab. Los médicos deben vigilar la aparición de síntomas potencialmente indicativos de neuropatía periférica de reciente aparición.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Para el tratamiento de los brotes de PPG, son improbables las interacciones entre espesolimab y los sustratos de varias enzimas CYP.

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos al mismo tiempo que espesolimab (ver sección 4.4).

La experiencia del uso de espesolimab en combinación con inmunosupresores en pacientes con PPG es limitada (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de espesolimab en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos que utilizan un anticuerpo monoclonal anti-IL36R específico de ratón sustitutivo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se sabe que la inmunoglobulina (IgG) humana atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de espesolimab durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de datos sobre la excreción de espesolimab en la leche materna. En seres humanos, la excreción de anticuerpos IgG en la leche se produce durante los primeros días después del parto, y poco después disminuye a concentraciones bajas. Por consiguiente, se puede producir la transferencia de anticuerpos IgG a los recién nacidos a través de la leche durante los primeros días. En este breve periodo no se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Posteriormente, se puede utilizar espesolimab durante la lactancia si es necesario desde el punto de vista clínico. Cuando el tratamiento se ha realizado hasta los últimos meses del embarazo, la lactancia puede iniciarse inmediatamente después del parto.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de espesolimab en la fertilidad humana. Los estudios en ratones que utilizan un anticuerpo monoclonal anti-IL36R específico de ratón sustitutivo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en cuanto a la fertilidad por la inhibición del IL36R (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spevigo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones (17,1 %), habiéndose notificado una infección urinaria grave en 1 paciente (2,9 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se presenta una lista de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se clasifican según el grupo SOC (del inglés *System Organ Class*, Clasificación por órganos y sistemas) de la Terminología MedDRA y la frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencias
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección ^{a)}	Muy frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Prurito	Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Reacciones en el lugar de inyección	Muy frecuente ^{b)}
	Cansancio	Frecuente

^{a)} Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron infección urinaria (frecuente) e infección de las vías respiratorias altas (frecuente).

^{b)} No notificada en el ensayo Effisayil 1.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Infecciones

Durante el periodo controlado con placebo de 1 semana en el ensayo Effisayil 1, se notificaron infecciones en el 17,1 % de los pacientes tratados con espesolimab en comparación con el 5,6 % de los pacientes tratados con placebo. Se notificó una infección grave (infección urinaria) en 1 paciente (2,9 %) en el grupo de espesolimab y en ningún paciente en el grupo placebo. Las infecciones observadas en los ensayos clínicos con espesolimab fueron generalmente de leves a moderadas, sin un patrón diferenciado con respecto al patógeno o al tipo de infección.

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección incluyen eritema, hinchazón, dolor, endurecimiento y calor. Las reacciones en el lugar de inyección fueron generalmente de intensidad de leve a moderada.

Inmunogenicidad

En pacientes con PPG tratados con espesolimab en el ensayo Effisayil 1, se formaron anticuerpos anti-fármaco (ADA, *anti-drug antibodies*, por sus siglas en inglés) con una mediana de aparición de 2,3 semanas. Después de la administración intravenosa de 900 mg de espesolimab, el 24 % de los pacientes tenía un título máximo de ADA mayor de 4 000 y presentaba anticuerpos neutralizantes al final del ensayo (semanas 12 a 17). Las mujeres parecían desarrollar una mayor inmunogenicidad; el porcentaje de pacientes con títulos de ADA mayores de 4 000 era del 30 % en las mujeres y del 12 % en los hombres, respectivamente.

En algunos pacientes con títulos de ADA $> 4\ 000$, las concentraciones plasmáticas de espesolimab disminuyeron, sin un impacto aparente en la farmacocinética a títulos de ADA inferiores a 4 000. Debido a que la mayoría de los pacientes no experimentó un nuevo brote posterior en el ensayo Effisayil 1, los datos sobre el retratamiento de pacientes con ADA ($n = 4$) son limitados. Actualmente se desconoce si existe una correlación entre la presencia de ADA frente a espesolimab y el mantenimiento de la eficacia o las reacciones de hipersensibilidad con el retratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de espesolimab administrada en los ensayos clínicos fue de 1 200 mg. Las reacciones adversas observadas en sujetos que recibieron dosis únicas o repetidas de hasta 1 200 mg coincidieron con el perfil de seguridad conocido de espesolimab.

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar un tratamiento sintomático cuando proceda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de interleucinas, código ATC: L04AC22

Mecanismo de acción

Espesolimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado que bloquea la señalización del receptor de la IL36 (IL36R) humano. La unión de espesolimab al IL36R impide su activación subsiguiente por ligandos análogos (IL36 α , β y γ) y la activación anterógrada de vías proinflamatorias.

Efectos farmacodinámicos

Después del tratamiento con espesolimab en pacientes con PPG, se observaron niveles reducidos de proteína C-reactiva (PCR), interleucina (IL6), citocinas mediadas por linfocitos T *helper* (Th1/Th17), marcadores de inflamación mediada por queratinocitos, mediadores neutrofílicos y citocinas proinflamatorias en el suero y en la piel en la semana 1 en comparación con los niveles basales, que se asociaron a una disminución de la gravedad clínica. Estas reducciones de los biomarcadores se hicieron más pronunciadas en la última medición en la semana 8 en el ensayo Effisayil 1.

Eficacia clínica y seguridad

Effisayil 1 (1368-0013)

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Effisayil 1) para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de espesolimab en pacientes adultos con brotes de psoriasis pustulosa generalizada (PPG), diagnosticada conforme a los criterios de la Red Europea de Expertos en Psoriasis Rara y Grave (ERASPEN, por sus siglas en inglés), independientemente del estado de la mutación del IL36RN. Los pacientes fueron aleatorizados si tenían un brote de PPG de intensidad de moderada a grave, definido por una puntuación total de la Evaluación Global de la Psoriasis Pustulosa Generalizada por el Médico (GPPGA, por sus siglas en inglés) (que varía entre 0 [sin lesiones] y 4 [intensa]) de al menos 3 (moderada), la presencia de pústulas activas (de nueva aparición o empeoramiento de las pústulas), una subpuntuación de pustulación del GPPGA de al menos 2 (leve), al menos el 5 % de la superficie corporal cubierta con eritema y pústulas. Los pacientes tenían que interrumpir el tratamiento sistémico y tópico para la PPG antes de la aleatorización (ver tabla 2). Se excluyó del estudio a los pacientes con un brote potencialmente mortal inmediato de PPG o que requerían tratamiento de cuidados intensivos.

Tabla 2: Tiempo mínimo entre la interrupción de los medicamentos restringidos para el tratamiento de la PPG y la aleatorización

Duración del periodo de lavado	Medicamentos o clase de medicamentos
2 meses	Adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, productos en investigación para el tratamiento de la psoriasis (no biológicos)
6 semanas	Etanercept
30 días	Tratamientos inmunomoduladores sistémicos (p. ej., corticoesteroides*, ciclofosfamida), tofacitinib, apremilast, tratamientos sistémicos para la psoriasis (p. ej., fumaratos); fotoquimioterapia (p. ej., PUVA), aféresis de adsorción de granulocitos-monocitos
7 días	Fototerapia (p. ej., UVA, UVB), tratamiento tópico para la psoriasis o cualquier otra enfermedad de la piel (p. ej., corticoesteroides tópicos, análogos tópicos de la vitamina D, alquitrán, dítanol, retinoides tópicos), anakinra

* No hay restricciones para los corticoesteroides inhalados para tratar el asma o los corticoesteroides en gotas administrados en el ojo o el oído.

La variable primaria del estudio fue la proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 (que indica la ausencia de pústulas visibles) en la semana 1 tras el tratamiento. La variable secundaria clave del estudio fue la proporción de pacientes con una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (piel sin lesiones o casi sin lesiones) en la semana 1. Para los resultados de subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, la puntuación total del GPPGA de 0/1 y el GPPASI 75, se utilizó la imputación de no respuesta al tratamiento. Los casos en los que se requirió de uso de medicación de escape (tratamiento a elección del investigador en caso de empeoramiento de la enfermedad), de medicación de rescate (dosis única de 900 mg de espesolimab por vía intravenosa) y para los datos faltantes se imputaron como no respuesta.

Se aleatorizó (2:1) a un total de 53 pacientes para recibir una dosis intravenosa única de 900 mg de espesolimab (n = 35) o placebo (n = 18). Los pacientes asignados a cualquiera de los grupos de tratamiento que seguían presentando síntomas de un brote en la semana 1 eran aptos para recibir una dosis intravenosa única abierta de 900 mg de espesolimab, de manera que 12 pacientes (34 %) del grupo del espesolimab recibieron una segunda dosis de espesolimab y 15 pacientes (83 %) del grupo placebo recibieron una dosis de espesolimab el día 8. Además, 6 pacientes (4 del grupo de espesolimab y 2 del grupo placebo) recibieron tratamiento de rescate con una dosis única de 900 mg de espesolimab por vía intravenosa debido a la aparición de un nuevo brote después del día 8.

La población del estudio estaba compuesta por un 32 % de hombres y un 68 % de mujeres. La media de edad era de 43 años (intervalo: de 21 a 69 años); el 55 % de los pacientes eran caucásicos y el 45 %, asiáticos. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 3 (43 %) o 4 (36 %) y los pacientes tenían una puntuación total del GPPGA de 3 (81 %) o 4 (19 %). El 24,5 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento biológico para la PPG.

Variables primarias y secundarias para evaluar la eficacia

En la semana 1, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 (que indica la ausencia de pústulas visibles) y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (piel sin lesiones o casi sin lesiones) en el grupo de espesolimab en comparación con el grupo placebo (ver tabla 3).

Tabla 3: Subpuntuación de pustulación del GPPGA y puntuación total del GPPGA en la semana 1

	Placebo	Espesolimab 900 mg i.v.
Número de pacientes analizado	18	35
Pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Valor de p*	0,0004	
Pacientes que alcanzaron una puntuación total del GPPGA de 0 o 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Valor de p*	0,0118	

GPPGA = Evaluación global de la psoriasis pustulosa generalizada por el médico (por sus siglas en inglés); i.v. = por vía intravenosa

*Valor de p unilateral

Tanto para las variables primarias como secundarias claves, el efecto del tratamiento se observó en todos los pacientes independientemente del estado de la mutación del IL36RN.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Spevigo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la psoriasis pustulosa generalizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional basado en los datos recabados de sujetos sanos, pacientes con PPG y pacientes con otras enfermedades. Después de una única dosis intravenosa de 900 mg, el AUC_{0-∞} (IC del 95 %) y la C_{max} (IC del 95 %) estimados mediante el modelo farmacocinético poblacional en un paciente típico con PPG sin ADA fueron de 4 750 (4 510, 4 970) µg·día/ml y 238 (218, 256) µg/ml, respectivamente. En algunos pacientes con valores de ADA > 4 000, las concentraciones plasmáticas de espesolimab se redujeron, pero no tuvieron efecto aparente en la farmacocinética con valores de ADA inferiores a 4 000 (ver sección 4.8).

Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución típico en estado estacionario fue de 6,4 l.

Biotransformación

No se ha caracterizado la ruta metabólica de espesolimab. Como anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, se espera que espesolimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de rutas catabólicas de manera similar a la IgG endógena.

Eliminación

En el intervalo de dosis lineal (0,3-20 mg/kg) y según el modelo farmacocinético poblacional, el

aclaramiento de espesolimab (IC del 95 %) en un paciente típico con PPG sin ADA con un peso corporal de 70 kg fue de 0,184 l/día. La semivida terminal fue de 25,5 días. La eliminación de espesolimab se incrementó en algunos pacientes con valores de ADA >4 000.

Linealidad/No linealidad

A dosis bajas, espesolimab mostró una cinética de disposición del fármaco mediada por la diana (TMDD, por sus siglas en inglés) después de la administración de una dosis intravenosa única. A dosis de entre 0,01 y 0,3 mg/kg, tanto el aclaramiento (CL) como la semivida terminal fueron dependientes de la dosis, y la exposición sistémica (AUC) aumentó por encima de la proporcionalidad a la dosis. La saturación de la vía de eliminación no lineal se produjo a aproximadamente 0,3 mg/kg, ya que el AUC de espesolimab aumentó aproximadamente de forma lineal con la dosis entre 0,3 y 20 mg/kg, y el aclaramiento y la semivida terminal fueron independientes de la dosis.

Peso corporal

Las concentraciones de espesolimab fueron menores en sujetos con un peso corporal mayor. No se espera que el efecto del peso corporal en la exposición a espesolimab sea clínicamente significativo hasta aproximadamente 130 kg. Se desconoce la importancia clínica de un peso corporal superior a 130 kg.

Edad avanzada/sexo/raza

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, el sexo y la raza no tienen efecto sobre la farmacocinética de espesolimab.

Disfunción hepática y renal

Al igual que otros anticuerpos monoclonales, no se espera que espesolimab se elimine por vía hepática o renal. No se ha realizado ningún ensayo formal del efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de espesolimab.

El análisis farmacocinético poblacional no identificó ningún efecto de la disfunción hepática leve ni de la disfunción renal leve o moderada en la exposición sistémica a espesolimab.

Población pediátrica

Aún no se ha estudiado la farmacocinética de espesolimab en pacientes pediátricos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

Toxicidad para el desarrollo y la reproducción

Los estudios preclínicos realizados en ratones utilizando un anticuerpo sustitutivo dirigido contra el IL36R murino no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal o a la fertilidad.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con espesolimab.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de mutagenicidad con espesolimab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de sodio trihidrato (E262)
Ácido acético glacial (E260) (para ajuste del pH)
Sacarosa
Hidrocloruro de arginina
Polisorbato 20 (E432)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

3 años.

Tras la apertura

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe diluirse y administrarse inmediatamente.

Tras la preparación de la perfusión

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida en condiciones de uso durante 24 horas entre 2 °C y 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Durante el tiempo comprendido entre la preparación y el inicio de la administración, se debe proteger de la luz la solución para perfusión siguiendo los procedimientos locales habituales.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Antes de su uso, el vial sin abrir puede conservarse a temperaturas de hasta 30 °C durante un máximo de 24 horas si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la apertura y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Concentrado de 7,5 ml en un vial de vidrio incoloro de 10 ml (vidrio de tipo I), con un tapón de goma recubierto y capsula de aluminio plegable con disco de plástico azul.

Tamaño de envase de 2 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es compatible con equipos de perfusión compuestos de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutadieno y poliuretano (PUR) y con membranas de filtro en línea compuestas de polietersulfona (PES, neutra y con carga positiva) y poliamida con carga positiva (PA).

Instrucciones de manipulación

- Se debe inspeccionar visualmente el vial antes de su uso. Si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas grandes o de color, se debe desechar el vial.
- Spevigo es para un solo uso.
- Se debe utilizar una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión. Extraiga y deseche 15 ml de un recipiente de 100 ml de solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) y reemplácelos lentamente con 15 ml de concentrado estéril de espesolimab (contenido completo de dos viales de 450 mg/7,5 ml). Mezcle suavemente la solución antes de usarla. La solución para perfusión de espesolimab diluida debe utilizarse inmediatamente.
- Spevigo no debe mezclarse con otros medicamentos. Se puede utilizar una vía intravenosa preexistente para la administración de la solución para perfusión de espesolimab diluida si se tiene en cuenta la información sobre compatibilidad anterior. La vía debe irrigarse con una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) antes de la perfusión y al final de la misma. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1688/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9/diciembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

Spevigo 450 mg concentrado para solución para perfusión, 2 viales de 7,5 ml, PVP IVA: 20.130,15 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de uso hospitalario.