

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spevigo 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 450 mg Spesolimab in 7,5 ml.

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Spesolimab.

Nach der Verdünnung enthält jeder ml der Lösung 9 mg Spesolimab (siehe Abschnitt 6.6).

Spesolimab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in Zellen aus Ovarien des chinesischen Zwerghamsters hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht bräunlich-gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spevigo wird angewendet zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine Einmalgabe von 900 mg (entspricht 2 Durchstechflaschen zu je 450 mg), verabreicht als intravenöse Infusion.

Bei persistierender Schubsymptomatik können 1 Woche nach der initialen Dosis weitere 900 mg verabreicht werden.

Die klinischen Daten zur Behandlung nachfolgender Schübe sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Daten zur gleichzeitigen Anwendung anderer GPP-Behandlungen mit Spesolimab sind begrenzt. Spesolimab darf nicht in Kombination mit anderen GPP-Behandlungen, wie systemische Immunsuppressiva, zur Behandlung eines Schubs angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Beeinträchtigte Nieren- oder Leberfunktion

Spesolimab wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. Es wird im Allgemeinen nicht erwartet, dass diese Erkrankungen klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, und es werden keine Dosisanpassungen für erforderlich gehalten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spesolimab bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Spesolimab bei Kindern unter 12 Jahren.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel ist nur zur intravenösen Infusion. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Nach der Verdünnung mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird es als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen intravenösen Zugang mit sterilem, nicht pyrogenem Inlinefilter mit geringer Proteinbindung (Porengröße von 0,2 Mikrometer) über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht. Es darf keine andere Infusion parallel über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Falls die Infusion verlangsamt oder vorübergehend gestoppt wird, darf die Gesamtinfusionszeit (einschließlich der Stoppzeit) 180 Minuten nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Schwerwiegende oder lebensbedrohende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Klinisch bedeutsame aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Spesolimab kann das Risiko für Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder rezidivierenden Infektionen in der Vorgeschichte sollten vor der Verschreibung von Spesolimab die potenziellen Risiken und der erwartete klinische Nutzen der Behandlung abgewogen werden. Die Behandlung mit Spesolimab sollte bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen oder angemessen behandelt ist. Die Patienten sind anzuweisen, einen Arzt aufzusuchen, wenn nach der Behandlung mit Spesolimab Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen Infektion auftreten.

Tuberkulosebeurteilung vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung mit Spesolimab sind die Patienten auf eine Tuberkulose (Tbc)-Infektion zu untersuchen. Spesolimab ist bei Patienten mit aktiver Tbc kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit latenter Tbc, Tbc in der Vorgeschichte oder möglicher früherer Exposition gegenüber Personen mit aktiver Tbc, bei denen eine angemessene Behandlung nicht bestätigt werden kann, sollte vor Beginn der Behandlung eine Anti-Tbc-Therapie erwogen werden. Nach der Spesolimab-Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tbc überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbezogene Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen und infusionsbezogene Reaktionen können bei monoklonalen Antikörpern wie Spesolimab auftreten. Zu den Überempfindlichkeitsreaktionen gehören Sofortreaktionen wie Anaphylaxie und verzögerte Reaktionen wie das DRESS-Syndrom, eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen.

Zeigt ein Patient Anzeichen einer Anaphylaxie oder anderer schwerer Überempfindlichkeiten, ist die Spesolimab-Behandlung unverzüglich abzubrechen und eine angemessene Behandlung einzuleiten (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn ein Patient während der Infusion eine leichte oder mittelschwere Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt, sollte die Behandlung abgebrochen und eine angemessene Behandlung in Betracht gezogen werden (z. B. systemische Gabe von Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden). Nach Abklingen der Reaktion kann die Infusion mit einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen werden, die bis zum Abschluss der Infusion schrittweise erhöht wird (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung bei Patienten mit akutem, lebensbedrohendem GPP-Schub

Es gibt keine Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab bei Patienten mit einem akuten, lebensbedrohenden GPP-Schub oder einem Schub, der eine intensivmedizinische Behandlung erfordert.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen GPP-Behandlungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Spesolimab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, wurden nicht systematisch bewertet (siehe Abschnitt 4.5). In der klinischen Studie zur Behandlung von GPP-Krankheitsschüben gab es für die meisten anderen Behandlungen (Biologika, andere systemische immunmodulierende Behandlungen) eine Auswaschphase, während einige Behandlungen vor Beginn der Spesolimab-Behandlung abgesetzt wurden, ohne dass eine Auswaschphase erforderlich war (Methotrexat, Ciclosporin, Retinoide, topische Behandlungen) (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Spesolimab wird nicht empfohlen. Zu Beginn der Spesolimab-Behandlung sollten andere GPP-Behandlungen abgesetzt werden und andere Behandlungen (z. B. mit systemischen Immunsuppressiva) sollten nicht gleichzeitig zur Behandlung des Krankheitsschubs eingesetzt werden.

Wiederholungsbehandlung

Es sind nur sehr begrenzt Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Wiederholungsbehandlung mit Spesolimab bei einem nachfolgenden erneuten Schub verfügbar. Es liegen Daten für 5 Patienten mit GPP vor, die bei einem nachfolgenden erneuten Krankheitsschub einer Wiederholungsbehandlung unterzogen und mindestens 8 Wochen lang nachbeobachtet wurden.

Immunisierungen

Es ist nicht bekannt, ob Spesolimab die Wirksamkeit von Impfstoffen beeinträchtigt.

Es liegen keine Daten über die mögliche Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei Patienten vor, die Spesolimab erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Der zeitliche Abstand zwischen dem Erhalt von Lebendimpfstoffen und dem Beginn der Spesolimab-Behandlung muss mindestens 4 Wochen betragen. Nach der Behandlung mit Spesolimab sind für einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen keine Lebendimpfstoffe zu verabreichen.

Periphere Neuropathie

Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer peripheren Neuropathie unter Spesolimab ist nicht bekannt. In klinischen Studien mit Spesolimab wurden Fälle von peripherer Neuropathie berichtet. Ärzte sollten auf Symptome achten, die auf eine neu auftretende periphere Neuropathie hinweisen könnten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei der Behandlung von GPP-Schüben ist nicht zu erwarten, dass Spesolimab zytokinvermittelte CYP-Wechselwirkungen bedingt.

Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Spesolimab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab in Kombination mit Immunsuppressiva bei GPP-Patienten vor (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Spesolimab bei Schwangeren vor. Nichtklinische Studien, bei denen ein mausspezifischer monoklonaler Anti-IL36R-Antikörper als Surrogat verwendet wurde, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass menschliches Immunglobulin (IgG) die Plazentaschranke passiert. Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Spesolimab während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten dazu vor, ob Spesolimab in die Muttermilch übergeht. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald darauf auf niedrige Konzentrationen zurückgeht. Daher kann es in den ersten Tagen zu einer Übertragung von IgG-Antikörpern auf das Neugeborene über die Muttermilch kommen. In dieser kurzen Phase kann ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden. Im Anschluss kann Spesolimab sofern klinisch indiziert während der Stillzeit angewendet werden. Wenn die Behandlung bis zu den letzten Monaten der Schwangerschaft erfolgt ist, kann unmittelbar nach der Geburt mit dem Stillen begonnen werden.

Fertilität

Zur Wirkung von Spesolimab auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Studien an Mäusen, bei denen ein mausspezifischer monoklonaler Anti-IL36R-Antikörper als Surrogat verwendet wurde, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität durch die Hemmung von IL36R (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Spevigo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Infektionen (17,1 %) mit einer als schwerwiegend gemeldeten Harnwegsinfektion bei 1 Patienten (2,9 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält eine Auflistung der in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie unter Verwendung der folgenden Konvention aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeiten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Infektion ^{a)}	Sehr häufig
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Pruritus	Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Reaktionen an der Injektionsstelle	Sehr häufig ^{b)}
	Ermüdung	Häufig

^{a)} Die meisten gemeldeten Infektionen waren Infektion der Harnwege (häufig) und Infektion der oberen Atemwege (häufig)

^{b)} Nicht berichtet in Effisayil 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Während der einwöchigen placebokontrollierten Phase in Effisayil 1 wurden bei 17,1 % der mit Spesolimab behandelten Patienten Infektionen gemeldet, verglichen mit 5,6 % der mit Placebo behandelten Patienten. Eine schwerwiegende Infektion (Infektion der Harnwege) wurde bei 1 Patient (2,9 %) in der Spesolimab-Gruppe und bei keinem der Patienten in der Placebogruppe gemeldet. Die in klinischen Studien mit Spesolimab beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und wiesen kein eindeutiges Muster hinsichtlich des Erregers oder der Art der Infektion auf.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Zu den Reaktionen an der Injektionsstelle gehören Erythem, Schwellungen, Schmerzen, Verhärtungen und Wärmegefühl an der Injektionsstelle. Der Schweregrad der Reaktionen an der Injektionsstelle war in der Regel leicht bis mittelschwer.

Immunogenität

Bei Patienten mit GPP, die in Effisayil 1 mit Spesolimab behandelt wurden, traten Anti-Drug-Antikörper (ADA) im Median nach 2,3 Wochen auf. Nach intravenöser Verabreichung von Spesolimab 900 mg hatten 24 % der Patienten einen maximalen ADA-Titer von mehr als 4 000 und wiesen am Ende der Studie (Wochen 12 bis 17) neutralisierende Antikörper auf. Frauen schienen eine stärkere immunogene Reaktion zu zeigen: Der Prozentsatz der Patienten mit einem ADA-Titer von mehr als 4 000 lag bei Frauen bei 30 % und bei Männern bei 12 %.

Bei einigen Patienten mit ADA-Titerwerten > 4 000 waren die Plasmakonzentrationen von Spesolimab reduziert, während bei ADA-Titern unter 4 000 keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik erkennbar waren.

Da die Mehrzahl der Patienten in Effisayil 1 keinen nachfolgenden erneuten Krankheitsschub entwickelte, sind Daten zu einer Wiederholungsbehandlung von Patienten mit ADA (n = 4) begrenzt. Es ist derzeit nicht bekannt, ob es eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von ADA gegen Spesolimab und der Aufrechterhaltung der Wirksamkeit oder Überempfindlichkeitsreaktionen bei erneuter Behandlung gibt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste in klinischen Studien verabreichte Dosis von Spesolimab betrug 1 200 mg. Die Nebenwirkungen, die bei Probanden beobachtet wurden, die eine Einzeldosis oder wiederholte Dosen von bis zu 1 200 mg erhielten, entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Spesolimab.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und gegebenenfalls eine symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC22

Wirkmechanismus

Spesolimab ist ein humanisierter antagonistischer monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper, der den menschlichen IL36R-Signalweg blockiert. Die Bindung von Spesolimab an IL36R verhindert die anschließende Aktivierung von IL36R durch seine Liganden (IL36 α , β und γ) und die nachgeschaltete Aktivierung proinflammatorischer Signalwege.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Behandlung mit Spesolimab bei Patienten mit GPP wurden in Woche 1 im Vergleich zur Baseline geringere Konzentrationen von C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin (IL) 6, T-Helferzell-vermittelten (Th1/Th17) Zytokinen, Keratinozyten-vermittelten Entzündungsmarkern, neutrophilen Mediatoren und proinflammatorischen Zytokinen im Serum und in der Haut beobachtet, die mit einem Rückgang des klinischen Schweregrads einhergingen. Diese Konzentrationsverringerungen bei den Biomarkern waren bei der letzten Messung in Woche 8 in Effisayil 1 stärker ausgeprägt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Effisayil 1 (1368-0013)

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (Effisayil 1) zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab bei erwachsenen Patienten mit Schüben der generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP), diagnostiziert nach den Kriterien des European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN), unabhängig vom IL36RN-Mutationsstatus durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert, wenn sie einen GPP-Schub von mittlerer bis schwerer Intensität hatten, definiert durch einen GPPGA (Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment/Gesamtbeurteilung der generalisierten pustulösen Psoriasis durch den Prüfarzt) - Gesamtscore (der von 0 [unauffällig] bis 4 [schwerwiegend] reicht) von mindestens 3 (mittelschwer), frische Pusteln (neues Auftreten oder Verschlimmerung von Pusteln) aufwiesen, einen GPPGA-Subscore für die Pustelbildung von mindestens 2 (leicht) hatten, und mindestens 5 % der Körperoberfläche mit Erythem bedeckt waren, auf dem Pusteln vorkamen. Die Patienten mussten vor der Randomisierung die systemische und topische GPP-Therapie absetzen (siehe Tabelle 2). Patienten mit einem unmittelbar lebensbedrohlichen GPP-Schub oder mit Bedarf einer intensivmedizinischen Behandlung wurden von der Studie ausgeschlossen.

Tabelle 2: Mindestzeit zwischen dem Absetzen der eingeschränkten Arzneimittel für die GPP-Behandlung und der Randomisierung

Dauer der Auswaschphase	Arzneimittel oder Arzneimittelklasse
2 Monate	Adalimumab, Alemtuzumab, Briakinumab, Brodalumab, Efalizumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Natalizumab, Risankizumab, Rituximab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab, Visilizumab, Prüfpräparate für Psoriasis (nicht biologische Arzneimittel)
6 Wochen	Etanercept
30 Tage	systemische immunmodulatorische Behandlungen (z. B. Kortikosteroide*, Cyclophosphamid), Tofacitinib, Apremilast; systemische Psoriasis-Behandlungen (z. B. Fumarate); Photochemotherapie (z. B. PUVA); Granulozyten- und Monozyten-Adsorptions-Apherese
7 Tage	Phototherapie (z. B. UVA, UVB), topische Behandlung der Psoriasis oder einer anderen Hauterkrankung (z. B. topische Kortikosteroide, topische Vitamin-D-Analoga, Teerpräparate, Anthralin, topische Retinoide), Anakinra

* Keine Einschränkung für inhalative Kortikosteroide zur Behandlung von Asthma oder für Kortikosteroide, die ins Auge oder Ohr getropft werden.

Primärer Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Subscore für die Pustelbildung von 0 (d. h. keine sichtbaren Pusteln) in Woche 1 nach der Behandlung. Der wichtigste sekundäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 (unauffällige oder fast abgeheilte Haut) in Woche 1. Für den GPPGA-Subscore zur Pustelbildung von 0, den GPPGA-Gesamtscore von 0/1 und den GPPASI 75 wurde die Imputation von Non-Respondern verwendet, um den Einsatz von Bedarfstherapien, unterteilt nach „Escape“- (Behandlung nach Wahl des Prüfers, wenn sich die Krankheit verschlimmert) und „Rescue“-Maßnahme (einmalige intravenös verabreichte 900-mg-Dosis Spesolimab), sowie fehlende Daten zu berücksichtigen.

Insgesamt wurden 53 Patienten randomisiert (2:1) einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 900 mg Spesolimab (n = 35) oder Placebo (n = 18) zugewiesen. Patienten in beiden Behandlungsarmen, bei denen in Woche 1 nach wie vor eine Schubsymptomatik vorlag, waren berechtigt, unverblindet eine einmalige intravenöse Dosis von 900 mg Spesolimab zu erhalten, was dazu führte, dass 12 Patienten (34 %) im Spesolimab-Arm eine zweite Dosis Spesolimab und 15 Patienten (83 %) im Placebo-Arm eine Dosis Spesolimab an Tag 8 erhielten. Darüber hinaus

erhielten 6 Patienten (4 im Spesolimab-Arm; 2 im Placebo-Arm) eine Rescue-Therapie mit einer einmaligen 900-mg-Dosis von intravenös verabreichtem Spesolimab wegen eines erneuten Schubs nach Tag 8.

Die Studienpopulation bestand zu 32 % aus Männern und zu 68 % aus Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 43 Jahren (Spanne: 21 bis 69); 55 % der Patienten waren kaukasischer Herkunft und 45 % waren asiatischer Herkunft. Die meisten der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten einen GPPGA-Subscore zur Pustelbildung von 3 (43 %) oder 4 (36 %), und die Patienten hatten einen GPPGA-Gesamtscore von 3 (81 %) oder 4 (19 %). 24,5 % der Patienten wurden zuvor mit einer Biologikatherapie für GPP behandelt.

Primäre und wichtige sekundäre Wirksamkeit

In Woche 1 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten, die im Spesolimab-Arm im Vergleich zu Placebo einen GPPGA-Subscore zur Pustelbildung von 0 (keine sichtbaren Pusteln) und einen GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 (unauffällige oder fast abgeheilte Haut) erreichten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: GPPGA-Subscore zur Pustelbildung und GPPGA-Gesamtscore in Woche 1

	Placebo	Spesolimab 900 mg i.v.
Anzahl der analysierten Patienten	18	35
Patienten, die einen GPPGA-Subscore zur Pustelbildung von 0 erzielten, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
<i>p</i> -Wert*	0,0004	
Patienten, die einen GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 erzielten, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
<i>p</i> -Wert*	0,0118	

GPPGA = Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (Gesamtbeurteilung der generalisierten pustulösen Psoriasis durch den Prüfarzt); i.v. = intravenös

*Einseitiger *p*-Wert

Sowohl bei dem primären als auch dem wichtigsten sekundären Endpunkt wurde der Behandlungseffekt bei allen Patienten unabhängig vom IL36RN-Mutationsstatus beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Spevigo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Auf der Grundlage von Daten, die bei gesunden Probanden, Patienten mit GPP und Patienten mit anderen Krankheiten erhoben wurden, wurde ein populationspharmakokinetisches Modell entwickelt. Nach einer intravenösen Einzeldosis von 900 mg betragen die mit dem Populations-PK-Modell geschätzte AUC_{0-∞} (95%-KI) und C_{max} (95%-KI) bei einem typischen ADA-negativen GPP-Patienten 4 750 (4 510; 4 970) µg*Tag/ml bzw. 238 (218; 256) µg/ml. Bei einigen Patienten mit ADA-Titerwerten > 4 000 waren die Spesolimab-Konzentrationen im Plasma reduziert; bei ADA-Titern unter 4 000 waren keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik erkennbar (siehe Abschnitt 4.8).

Verteilung

Auf der Grundlage der populationspharmakokinetischen Analyse betrug das typische Verteilungsvolumen im Steady-State 6,4 l.

Biotransformation

Der Stoffwechselweg von Spesolimab wurde nicht charakterisiert. Da es sich um einen humanisierten monoklonalen IgG1-Antikörper handelt, wird erwartet, dass Spesolimab ähnlich wie endogenes IgG über katabolische Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Im linearen Dosisbereich (0,3-20 mg/kg) betrug die Spesolimab-Clearance (95%-KI) bei einem typischen ADA-negativen GPP-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg gemäß dem Populations-PK-Modell 0,184 l/Tag. Die terminale Halbwertszeit betrug 25,5 Tage. Die Clearance von Spesolimab war bei einigen Patienten mit ADA-Titerwerten > 4 000 erhöht.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei niedrigen Dosen zeigte Spesolimab nach einmaliger intravenöser Verabreichung die Kinetik einer zielstrukturvermittelten Arzneimitteldisposition (TMDD, target-mediated drug disposition). Bei Dosen von 0,01 bis 0,3 mg/kg waren sowohl die Clearance (CL) als auch die terminale Halbwertszeit dosisabhängig, und die systemische Exposition (AUC) stieg mit der Dosis stärker als proportional zur Dosis. Die Sättigung des nichtlinearen Eliminationsweges trat bei etwa 0,3 mg/kg ein, da die AUC von Spesolimab etwa linear mit der Dosis von 0,3 bis 20 mg/kg anstieg und die CL und terminale Halbwertszeit unabhängig von der Dosis waren.

Körpergewicht

Die Spesolimab-Konzentrationen waren bei Probanden mit höherem Körpergewicht geringer. Es wird nicht erwartet, dass der Einfluss des Körpergewichts auf die Spesolimab-Exposition bis zu einem Körpergewicht von ca. 130 kg klinisch von Bedeutung ist. Die klinische Relevanz eines Körpergewichts von über 130 kg ist nicht bekannt.

Ältere Patienten/Geschlecht/ethnische Herkunft

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen haben Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Spesolimab.

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Da es sich um einen monoklonalen Antikörper handelt, ist nicht zu erwarten, dass Spesolimab hepatisch oder renal eliminiert wird. Es wurde keine formelle Studie zu den Auswirkungen von Leber- oder Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Spesolimab durchgeführt. Bei der Populations-PK-Analyse wurde kein Einfluss einer leichten Leberfunktionsstörung oder einer leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung auf die systemische Exposition von Spesolimab festgestellt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Spesolimab bei Kindern und Jugendlichen wurde bisher noch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Nichtklinische Studien an Mäusen, bei denen ein gegen IL36R der Maus gerichteter Surrogat-Antikörper verwendet wurde, ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung oder die Fertilität.

Genotoxizität

Es wurden keine Studien zur Genotoxizität mit Spesolimab durchgeführt.

Kanzerogenes Potenzial

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial oder zur Mutagenität mit Spesolimab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat (E 262)
Essigsäure 99% (E 260) (zur pH-Einstellung)
Saccharose
Argininhydrochlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen verdünnt und infundiert werden.

Nach Zubereitung der Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung nach der Zubereitung wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung unmittelbar verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsbedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise eine Aufbewahrungszeit von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und

validierten aseptischen Bedingungen. In der Zeit zwischen der Zubereitung und dem Beginn der Verabreichung ist die Infusionslösung gemäß den örtlichen Standardverfahren vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor dem Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei einer Temperatur von bis zu 30 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden, wenn sie in der Originalverpackung aufbewahrt wird, um sie vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7,5 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit einem beschichteten Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit blauem Kunststoffdeckel.

Packungsgröße: 2 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist mit Infusionssets aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polybutadien und Polyurethan (PUR) sowie mit Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES, neutral und positiv geladen) und positiv geladenem Polyamid (PA) kompatibel.

Hinweise zur Handhabung

- Die Durchstechflasche ist vor dem Gebrauch einer Sichtprüfung zu unterziehen. Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große oder farbige Partikel enthält, ist die Durchstechflasche zu entsorgen.
- Spevigo ist nur für den Einmalgebrauch.
- Bei der Zubereitung der Infusionslösung ist eine aseptische Technik anzuwenden. 15 ml aus einem 100-ml-Behältnis mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) entnehmen und verwerfen und langsam durch 15 ml des sterilen Spesolimab-Konzentrats ersetzen (vollständiger Inhalt aus zwei Durchstechflaschen zu je 450 mg/7,5 ml). Vor Gebrauch vorsichtig mischen. Die verdünnte Spesolimab-Infusionslösung sollte sofort verwendet werden.
- Spevigo darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Für die Verabreichung der verdünnten Spesolimab-Infusionslösung kann ein bereits vorhandener intravenöser Zugang verwendet werden, sofern die oben beschriebenen Aspekte der Kompatibilität beachtet werden. Die Leitung muss vor und am Ende der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) gespült werden. Es darf keine andere Infusion parallel über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1688/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH
IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riß
DEUTSCHLAND

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riß
DEUTSCHLAND

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab bei der Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die endgültigen Ergebnisse der Studie 1368-0120, einer offenen Studie zur Behandlung rezidivierender Schübe bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis, die nach einem vereinbarten Prüfplan durchgeführt wird, evaluieren und vorlegen.	Januar 2028

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spevigo 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Spesolimab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 450 mg Spesolimab in 7,5 ml.

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Spesolimab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Essigsäure 99% (E 260), Saccharose, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke.

Natrii acetatis trihydricus (E262), Acidum aceticum glaciale (E260), Saccharum, Arginini hydrochloridum, Polysorbatum 20 (E432), Aqua ad iniectabile.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
2 Durchstechflaschen zu je 450 mg/7,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

Vor dem Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei Temperaturen von bis zu 30 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1688/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Spevigo 450 mg steriles Konzentrat
Spesolimab
i.v. Infusion nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

7,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Spevigo 450 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Spesolimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Spevigo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Spevigo beachten?
3. Wie wird Spevigo verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Spevigo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Spevigo und wofür wird es angewendet?

Was ist Spevigo?

Spevigo enthält den Wirkstoff Spesolimab. Spesolimab gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Interleukin (IL)-Inhibitoren bezeichnet werden. Dieses Arzneimittel blockiert die Aktivität eines Proteins namens IL36R, das an Entzündungen beteiligt ist.

Wofür wird Spevigo angewendet?

Spevigo wird angewendet als Einzelmedikament bei Erwachsenen zur Behandlung von Krankheitsschüben einer seltenen entzündlichen Hautkrankheit namens generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP). Während eines Schubs können sich bei den Patienten plötzlich großflächig schmerzhafte Hautblasen auf der Haut bilden. Diese Bläschen, auch Pusteln genannt, sind mit Eiter gefüllt. Die Haut kann rot werden, jucken, trocken, rissig oder schuppig werden. Es können auch allgemeinere Anzeichen und Symptome wie Fieber, Kopfschmerzen, extreme Müdigkeit oder ein brennendes Gefühl auf der Haut auftreten.

Spevigo verbessert die Abheilung der Haut und lindert die Symptome einer GPP während eines Schubs.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Spevigo beachten?

Ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit entzündlichen Hautkrankheiten wird Ihre Behandlung einleiten und überwachen.

Sie dürfen Spevigo nicht erhalten, wenn Sie:

- allergisch gegen Spesolimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- aktive Tuberkulose oder andere schwere Infektionen haben (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Spevigo erhalten,

- wenn Sie derzeit eine Infektion haben, oder eine Infektion haben, die immer wieder kommt. Fieber, grippeähnliche Symptome, Müdigkeit oder Kurzatmigkeit, nicht abklingender Husten, warme, rote und schmerzende Haut oder ein schmerzhafter Ausschlag mit Blasen können Anzeichen und Symptome einer Infektion sein.
- wenn Sie Tuberkulose haben, hatten oder in engem Kontakt mit einer an Tuberkulose erkrankten Person waren.
- wenn Sie kürzlich eine Impfung erhalten haben oder dies planen. Bestimmte Arten von Impfstoffen (Lebendimpfstoffe) sollten Ihnen frühestens 16 Wochen nach der Verabreichung von Spevigo verabreicht werden.
- wenn Symptome wie Schwäche in Armen oder Beinen, die zuvor nicht da war, oder Taubheit (Gefühlsverlust), Kribbeln oder Brennen in irgendeinem Teil Ihres Körpers auftreten. Dies könnten Anzeichen einer peripheren Neuropathie (Schädigung peripherer Nerven) sein.

Infektionen

Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie nach Erhalt von Spevigo Anzeichen oder Symptome einer Infektion bemerken; siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Allergische Reaktionen

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie während oder nach der Verabreichung dieses Arzneimittels Anzeichen oder Symptome einer allergischen Reaktion bemerken. Allergische Reaktionen können auch einige Tage oder Wochen nach der Verabreichung von Spevigo auftreten. Für die Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“.

Kinder und Jugendliche

Spevigo wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Anwendung von Spevigo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie

- andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, einschließlich anderer Arzneimittel zur Behandlung von GPP.
- eine Impfung erhalten werden oder kürzlich eine Impfung erhalten haben. Bestimmte Arten von Impfstoffen (Lebendimpfstoffe) sollten Ihnen frühestens 16 Wochen nach der Verabreichung von Spevigo verabreicht werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Verabreichung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Grund hierfür ist, dass nicht bekannt ist, wie sich dieses Arzneimittel auf das Kind auswirken wird.

Daher soll eine Anwendung von Spevigo während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Wenn Sie schwanger sind, sollten Sie dieses Arzneimittel nur erhalten, wenn Ihr Arzt es ausdrücklich empfiehlt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Spevigo in die Muttermilch übergeht. Spevigo kann in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen. Sie sollten daher Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen oder planen zu stillen, damit Sie und Ihr Arzt entscheiden können, ob Sie Spevigo erhalten können.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass Spevigo Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Spevigo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Spevigo verabreicht?

Die empfohlene Dosis beträgt 900 mg (2 Durchstechflaschen zu je 450 mg/7,5 ml).

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen dieses Arzneimittel als Infusion (Tropf) in eine Vene verabreichen. Es wird Ihnen über einen Zeitraum von 90 Minuten bis zu maximal 180 Minuten verabreicht, falls die Infusion verlangsamt oder vorübergehend gestoppt wird.

Wenn bei Ihnen weiterhin Schubsymptome auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, Ihnen eine Woche nach der ersten Gabe eine zweite Dosis Spevigo zu verabreichen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Spevigo erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht. Wenn Sie vermuten, dass Sie zu viel Spevigo erhalten haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie während oder nach der Verabreichung dieses Arzneimittels Anzeichen oder Symptome einer allergischen Reaktion bemerken. Diese können sein:

- Atembeschwerden oder Schluckbeschwerden
- Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen
- starker Juckreiz der Haut, mit rotem Ausschlag oder erhabenen Beulen, die sich von den Symptomen Ihrer GPP unterscheiden
- Sie fühlen sich einer Ohnmacht nahe.

Allergische Reaktionen können auch einige Tage oder Wochen nach der Verabreichung von Spevigo auftreten.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie 2-8 Wochen nach der Verabreichung des Arzneimittels einen großflächigen Hautausschlag, der zuvor nicht da war, Fieber und/oder eine Gesichtsschwellung entwickeln. Dies könnten Anzeichen für eine verzögerte allergische Reaktion (Überempfindlichkeit) sein.

Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion bemerken.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen). Diese können sein:

- Fieber, Husten
- häufiges Wasserlassen, Schmerzen oder Brennen beim Urinieren oder Blut im Urin, die Symptome von Infektionen der Harnwege sein können

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden anderen

Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Rötung, Schwellung, Verhärtung, Wärme oder Schmerz an der Injektionsstelle

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Juckreiz
- Müdigkeit

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Spevigo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Durchstechflasche nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C) (siehe Informationen für medizinisches Fachpersonal am Ende dieser Packungsbeilage).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Spevigo enthält

- Der Wirkstoff ist: Spesolimab. Jede Durchstechflasche enthält 450 mg Spesolimab in 7,5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat (E 262), Essigsäure 99% (E 260) (zur pH-Einstellung), Saccharose, Argininhydrochlorid, Polysorbat 20 (E 432) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Spevigo aussieht und Inhalt der Packung

Bei Spevigo Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung handelt es sich um eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis leicht bräunlich-gelbe Lösung in 10-ml-Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem beschichteten Gummistopfen und einer Aluminium-Bördelkappe mit blauem Kunststoffdeckel.

Jede Packung enthält 2 Durchstechflaschen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Straße 65
88397 Biberach an der Riß
Deutschland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim bv
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
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 București
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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ist eine Einmalgabe von 900 mg (entspricht 2 Durchstechflaschen zu je 450 mg), verabreicht als intravenöse Infusion. Spevigo muss vor Gebrauch verdünnt werden. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreicht werden.

Bei persistierender Schubsymptomatik können 1 Woche nach der initialen Dosis weitere 900 mg verabreicht werden.

Nach der Verdünnung mit einer Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) wird Spevigo als kontinuierliche intravenöse Infusion über einen intravenösen Zugang mit sterilem, nicht pyrogenem Inlinefilter mit geringer Proteinbindung (Porengröße von 0,2 Mikrometer) über einen Zeitraum von 90 Minuten verabreicht. Es darf keine andere Infusion parallel über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.

Falls die Infusion verlangsamt oder vorübergehend gestoppt wird, darf die Gesamtinfusionszeit (einschließlich der Stoppzeit) 180 Minuten nicht überschreiten.

Hinweise zur Handhabung

- Die Durchstechflasche ist vor dem Gebrauch einer Sichtprüfung zu unterziehen.
 - Spevigo ist eine farblose bis leicht bräunlich-gelbe, klare bis leicht opalisierende Lösung.
 - Wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist oder große oder farbige Partikel enthält, ist die

Durchstechflasche zu entsorgen.

- Spesolimab steriles Konzentrat ist nur für den Einmalgebrauch.
- Bei der Zubereitung der Infusionslösung ist eine aseptische Technik anzuwenden. 15 ml aus einem 100-ml-Behältnis mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) entnehmen und verwerfen und langsam durch 15 ml des sterilen Spesolimab-Konzentrats ersetzen (vollständiger Inhalt aus zwei Durchstechflaschen zu je 450 mg/7,5 ml). Vor Gebrauch vorsichtig mischen. Die verdünnte Spesolimab-Infusionslösung sollte sofort verwendet werden.
- Spevigo darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Für die Verabreichung der verdünnten Spesolimab-Infusionslösung kann ein bereits vorhandener intravenöser Zugang verwendet werden. Die Leitung muss vor und am Ende der Infusion mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) gespült werden. Es darf keine andere Infusion parallel über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.
- Spevigo ist mit Infusionssets aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polybutadien und Polyurethan (PUR) sowie mit Inline-Filtermembranen aus Polyethersulfon (PES, neutral und positiv geladen) und positiv geladenem Polyamid (PA) kompatibel.

Aufbewahrungsbedingungen

Ungeöffnete Durchstechflasche

- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Vor dem Gebrauch kann die ungeöffnete Durchstechflasche bei einer Temperatur von bis zu 30 °C bis zu 24 Stunden aufbewahrt werden, wenn sie in der Originalverpackung aufbewahrt wird, um sie vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unmittelbar nach dem Öffnen verdünnt und infundiert werden.

Nach Zubereitung der Infusionslösung

- Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung nach der Zubereitung wurde über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 30 °C nachgewiesen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung unmittelbar verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungsbedingungen nach der Zubereitung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise eine Aufbewahrungszeit von 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. In der Zeit zwischen der Zubereitung und dem Beginn der Verabreichung ist die Infusionslösung gemäß den örtlichen Standardverfahren vor Licht zu schützen.

ANHANG IV

**SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.