

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spevigo 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 450 mg spesolimab in 7,5 ml.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 60 mg spesolimab.

Na verdunning bevat elke ml van de oplossing 9 mg spesolimab (zie rubriek 6.6).

Spesolimab wordt met behulp van recombinant-DNA-techniek vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins geelbruine oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Spevigo is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van flares (opvlammingen) bij volwassen patiënten met gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Een behandeling moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in de behandeling van patiënten met inflammatoire huidziektes.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is een enkele dosis van 900 mg (2 injectieflacons van 450 mg), toegediend als een intraveneuze infusie.

Als symptomen van een opvlamming aanhouden, mag 1 week na de initiële dosis een aanvullende dosis van 900 mg worden toegediend.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens over behandeling van volgende opvlammingen (zie rubriek 4.4).

Er zijn beperkte klinische gegevens over gelijktijdig gebruik van andere behandelingen voor GPP met spesolimab. Gelijktijdig gebruik van spesolimab in combinatie met andere behandelingen voor GPP, bijv. systemische immunosuppressiva, wordt afgeraden tijdens de behandeling van een opvlamming

(zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### *Ouderen*

Een aanpassing van de dosis is niet nodig.

#### *Nier- of leverfunctiestoornis*

Spesolimab is niet onderzocht bij deze patiëntenpopulaties. Doorgaans wordt niet verwacht dat deze aandoeningen een klinisch relevante invloed hebben op de farmacokinetiek van monoklonale antilichamen en worden aanpassingen van de dosis niet nodig geacht.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van spesolimab bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Er is geen relevante toepassing van spesolimab bij kinderen jonger dan 12 jaar.

#### Wijze van toediening

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Na verdunning met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie wordt het als een continue intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten toegediend via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogene inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 micron). Er mag geen andere infusie tegelijkertijd via dezelfde intraveneuze toegang worden toegediend.

In het geval dat de infusie wordt vertraagd of tijdelijk stopgezet, mag de totale infusietijd (met inbegrip van de periode van tijdelijke stopzetting) niet langer zijn dan 180 minuten (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige of levensbedreigende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen (zie rubriek 4.4).

Klinisch belangrijke actieve infecties (bijv. actieve tuberculose; zie rubriek 4.4).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Infecties

Door spesolimab kan het risico op infecties toenemen (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een chronische infectie of een voorgeschiedenis van recidiverende infectie moeten de mogelijke risico's worden afgewogen tegen de te verwachten klinische voordelen van behandeling alvorens spesolimab voor te schrijven. Bij patiënten met een klinisch belangrijke actieve infectie mag geen behandeling met spesolimab worden gestart totdat de infectie is verdwenen of op gepaste wijze is behandeld. Patiënten moeten de instructie krijgen om medisch advies in te winnen als zich na behandeling met spesolimab klachten of verschijnselen van een klinisch belangrijke infectie voordoen.

### Evaluatie voor tuberculose voorafgaand aan behandeling

Voordat een behandeling met spesolimab wordt gestart, moeten patiënten worden onderzocht op een tuberculose-infectie (tbc-infectie). Spesolimab is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve tbc-infectie (zie rubriek 4.3).

Een anti-tbc-therapie moet worden overwogen alvorens een behandeling met spesolimab te starten bij patiënten met latente tbc, een voorgeschiedenis van tbc of mogelijke voorafgaande blootstelling aan personen met actieve tuberculose bij wie een gepaste behandelingskuur niet kan worden bevestigd. Na behandeling met spesolimab moeten patiënten worden gemonitord op klachten en verschijnselen van actieve tbc.

### Overgevoeligheid en infusiegerelateerde reacties

Overgevoeligheid en infusiegerelateerde reacties kunnen voorkomen met monoklonale antilichamen, zoals spesolimab. Overgevoeligheid kan bestaan uit onmiddellijke reacties, zoals anafylaxie, en vertraagde reacties, zoals een geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).

Als een patiënt verschijnselen van anafylaxie of een andere ernstige overgevoeligheid ontwikkelt, moet de behandeling met spesolimab onmiddellijk worden gestaakt en moet een gepaste behandeling worden ingesteld (zie rubriek 4.3).

Als een patiënt lichte of matig ernstige overgevoeligheid ontwikkelt tijdens de infusie, moet de behandeling worden stopgezet en moet een gepaste medische behandeling worden overwogen (bijv. systemische antihistaminica en/of corticosteroïden). Wanneer de reactie verdwenen is, mag de infusie opnieuw worden gestart bij een tragere infusiesnelheid die geleidelijk wordt verhoogd om de infusie te voltooien (zie rubriek 4.2).

### Gebruik bij patiënten met een direct levensbedreigende opvlamming van GPP

Er is geen ervaring met het gebruik van spesolimab bij patiënten met een direct levensbedreigende opvlamming van GPP of een opvlamming die een behandeling op de intensivereafdeling vereist.

### Gelijktijdig gebruik met andere behandelingen voor GPP

De veiligheid en werkzaamheid van spesolimab in combinatie met immunosuppressiva, waaronder biologische middelen, zijn niet systematisch geëvalueerd (zie rubriek 4.5). In het klinische onderzoek naar de behandeling van een opvlamming van GPP was er voor de meeste andere behandelingen (biologische middelen, andere systemische immunomodulerende behandelingen) een ‘wash out’-periode, terwijl sommige behandelingen werden stopgezet voordat met een behandeling met spesolimab werd gestart en zonder dat er een ‘wash out’-periode noodzakelijk was (methotrexaat, ciclosporine, retinoïden, topische behandelingen) (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdig gebruik van andere immunosuppressiva met spesolimab wordt niet aanbevolen. Bij de start van een behandeling met spesolimab, moeten andere behandelingen voor GPP worden stopgezet en mogen andere behandelingen (bijv. met systemische immunosuppressiva) niet gelijktijdig worden gebruikt tijdens de behandeling van opvlammingen.

### Behandeling van een nieuwe opvlamming

Er zijn zeer beperkte gegevens over de werkzaamheid en veiligheid beschikbaar voor herbehandeling met spesolimab voor een volgende nieuwe opvlamming. Er zijn gegevens beschikbaar over vijf patiënten met GPP die bij een volgende nieuwe opvlamming een herbehandeling kregen en gedurende ten minste 8 weken werden gevolgd.

## Immunisaties

Het is niet bekend of spesolimab invloed heeft op de werkzaamheid van vaccins.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de potentiële secundaire overdracht van infectie door levende vaccins bij patiënten die spesolimab hebben gekregen (zie rubriek 4.5). Het interval tussen de toediening van levende vaccins en het starten van een behandeling met spesolimab moet ten minste 4 weken zijn. Na een behandeling met spesolimab mogen gedurende ten minste 16 weken geen levende vaccins worden toegediend.

## Perifere neuropathie

Het is niet bekend of er een kans op perifere neuropathie is met spesolimab. Gevallen van perifere neuropathie zijn gemeld in klinische onderzoeken met spesolimab. Artsen moeten alert zijn op symptomen die kunnen duiden op het ontstaan van perifere neuropathie.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Voor de behandeling van opvlammingen van GPP wordt niet verwacht dat spesolimab leidt tot cytokine-gemedieerde CYP-interacties.

Levende vaccins mogen niet gelijktijdig met spesolimab worden gegeven (zie rubriek 4.4).

Er is beperkte ervaring met het gebruik van spesolimab in combinatie met immunosuppressiva bij patiënten met GPP (zie rubriek 4.4).

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van spesolimab bij zwangere vrouwen. De resultaten van niet-klinisch onderzoek, waarbij een surrogaat, muisspecifiek anti-IL36R monoklonaal antilichaam is gebruikt, duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het is bekend dat humane immunoglobuline (IgG) de placentabarière passeert. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van spesolimab te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van spesolimab in de moedermelk. Bij mensen vindt uitscheiding van IgG-antilichamen in de moedermelk plaats tijdens de eerste paar dagen na de geboorte, die snel daarna vermindert tot lage concentraties. Bijgevolg kan de overdracht van IgG-antilichamen op pasgeborenen tijdens de eerste paar dagen via de moedermelk plaatsvinden. In die korte periode kan een risico voor met moedermelk gevoede kinderen niet worden uitgesloten. Daarna kan spesolimab worden gebruikt tijdens de borstvoeding indien dit klinisch nodig is. Wanneer behandeling heeft plaatsgevonden tot de laatste paar maanden van de zwangerschap, kan onmiddellijk na de geboorte met borstvoeding worden gestart.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van spesolimab op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van onderzoek bij muizen, waarbij een surrogaat, muisspecifiek anti-IL36R

monoklonaal antilichaam is gebruikt, duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid van antagonisme van IL36R (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Spevigo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen zijn infecties (17,1%), waarbij urineweginfectie bij 1 patiënt als ernstige bijwerking werd gemeld (2,9%).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 geeft een lijst van de bijwerkingen die in klinische onderzoeken zijn gemeld. De bijwerkingen worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA en frequentie categorie met de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Infectie <sup>a)</sup>	Zeer vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Pruritus	Vaak
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Injectieplaatsreacties	Zeer vaak <sup>b)</sup>
	Vermoeidheid	Vaak

<sup>a)</sup> De vaakst gemelde infecties waren urineweginfectie (vaak) en bovensteluchtweginfectie (vaak)

<sup>b)</sup> Niet gemeld in Effisayil 1

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

###### *Infecties*

Tijdens de 1 week durende placebogecontroleerde periode in Effisayil 1 werden infecties gemeld bij 17,1% van de patiënten die werden behandeld met spesolimab, vergeleken met 5,6% van de patiënten die werden behandeld met placebo. Een ernstige infectie (urineweginfectie) werd gemeld bij 1 patiënt (2,9%) in de spesolimabgroep en bij geen enkele patiënt in de placebogroep. Infecties die in klinische onderzoeken met spesolimab werden waargenomen, waren doorgaans licht tot matig ernstig van aard en hadden geen duidelijk patroon wat betreft pathogeen of type infectie.

###### *Injectieplaatsreacties*

Injectieplaatsreacties omvatten injectieplaatserythem, injectieplaatszwellings, injectieplaatspijn, injectieplaatsverharding en injectieplaatswarmte. Injectieplaatsreacties waren doorgaans licht tot matig ernstig.

###### *Immunogeniciteit*

Bij patiënten met GPP die in Effisayil 1 werden behandeld met spesolimab, vormden zich antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA) met een mediane tijd tot optreden van 2,3 weken. Na intraveneuze toediening van 900 mg spesolimab had 24% van de patiënten een maximale ADA-titer groter dan 4.000 en waren zij positief voor neutraliserende antilichamen tegen het einde van het onderzoek (week 12 tot 17). Vrouwen bleken een hogere immunogeniciteitsrespons te hebben; het percentage patiënten met een ADA-titer groter dan 4.000 bedroeg respectievelijk 30% bij vrouwen en 12% bij mannen.

Bij sommige patiënten met ADA-titerwaarden  $> 4.000$  waren de plasmaconcentraties van spesolimab

verlaagd, zonder duidelijke invloed op de farmacokinetiek bij ADA-titers lager dan 4.000. Aangezien in Effisayil 1 de meerderheid van de patiënten geen volgende nieuwe opvlamming had, zijn de gegevens over herbehandeling van patiënten met ADA (n = 4) beperkt. Het is momenteel niet bekend of er een verband is tussen de aanwezigheid van ADA tegen spesolimab en het behoud van werkzaamheid of overgevoeligheidsreacties bij herbehandeling.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

De hoogste dosis spesolimab die is toegediend in klinische onderzoeken, was 1.200 mg. Bijwerkingen die zijn waargenomen bij proefpersonen die een enkele dosis of herhaalde doses van maximaal 1.200 mg kregen, kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van spesolimab.

In het geval van overdosering wordt aanbevolen dat de patiënt wordt gemonitord op klachten en verschijnselen van bijwerkingen en moet een symptomatische behandeling worden ingesteld, indien nodig.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, interleukineremmers, ATC-code: L04AC22

#### Werkingsmechanisme

Spesolimab is een gehumaniseerd antagonistisch monoklonaal immunoglobuline G1-antilichaam (IgG1-antilichaam) dat de signalering van humaan IL36R blokkeert. Binding van spesolimab aan IL36R voorkomt de daaropvolgende activering van IL36R door verwante liganden (IL36  $\alpha$ ,  $\beta$  en  $\gamma$ ) en activering van pro-inflammatoire routes verder in de cascade.

#### Farmacodynamische effecten

Na behandeling met spesolimab bij patiënten met GPP werden in week 1, ten opzichte van de uitgangssituatie, verlaagde waarden van C-reactieve proteïne (CRP), IL6, door T-helpercellen (Th1/Th17) gemedieerde cytokinen, door keratinocyt-gemedieerde ontsteking, neutrofiële mediators en pro-inflammatoire cytokinen waargenomen in het bloedserum en de huid en dit ging gepaard met een afname van de klinische ernst. Deze daling van biomarkers werd nog duidelijker bij de laatste meting in week 8 in Effisayil 1.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Effisayil 1 (1368-0013)*

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (Effisayil 1) werd uitgevoerd voor evaluatie van de klinische werkzaamheid en veiligheid van spesolimab bij volwassen patiënten met opvlammingen van GPP, gediagnosticeerd in overeenstemming met de criteria van het *European Rare And Severe Psoriasis Expert Network* (ERASPEN), ongeacht de IL36RN-mutatiestatus. Patiënten werden gerandomiseerd als zij een opvlamming van GPP hadden met matig ernstige tot ernstige intensiteit, zoals gedefinieerd volgens een totale score voor *Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) (die varieert van 0 [schoon] tot 4 [ernstig]) van ten minste 3 (matig ernstig), aanwezigheid van nieuwe pustels (nieuw optreden of verergering van pustels), een subscore

voor pustelvorming volgens GPPGA van ten minste 2 (licht), en erytheem op ten minste 5% van het lichaamsoppervlak en de aanwezigheid van pustels. Patiënten moesten een systemische en topische behandeling van GPP stopzetten vóór randomisatie (zie tabel 2). Patiënten met een direct levensbedreigende opvlamming van GPP of die een behandeling op de intensivereafdeling nodig hadden, werden van het onderzoek uitgesloten.

Tabel 2: Minimumtijd tussen stopzetting van uitgesloten geneesmiddelen voor behandeling van GPP en randomisatie

Duur van 'wash out'-periode	Geneesmiddelen of klasse van geneesmiddelen
2 maanden	adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, onderzoeksproducten voor psoriasis (niet-biologische middelen)
6 weken	etanercept
30 dagen	systemische immunomodulerende behandelingen (bijv. corticosteroiden*, cyclofosfamide), tofacitinib, apremilast; systemische behandelingen voor psoriasis (bijv. fumaraten); fotochemotherapie (bijv. PUVA); granulocyt- en monocyt-adsorptieve aferese
7 dagen	fototherapie (bijv. UVA, UVB), topische behandeling voor psoriasis of een andere huidaandoening (bijv. topische corticosteroiden, topische vitamine D-analogen, teer(zalf), antraline, topische retinoïden), anakinra

\* Er is geen beperking voor inhalatiecorticosteroiden voor de behandeling van astma of corticosteroidendruppels die in het oog of het oor worden toegediend.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het aantal patiënten met een subscore van 0 voor pustelvorming volgens GPPGA (wat duidt op geen zichtbare pustels) 1 week na de behandeling. Het belangrijkste secundaire eindpunt van het onderzoek was het aantal patiënten met een totale score van 0 of 1 volgens GPPGA (schone of bijna schone huid) na 1 week. Wat de subscore van 0 voor pustelvorming volgens GPPGA, de totale score van 0/1 volgens GPPGA en een GPPASI 75 betreft werd een non-responder toegerekend als gebruik werd gemaakt van *escape*-medicatie (behandeling naar keuze van de onderzoeker als de ziekte verergerde) en *rescue*-medicatie (een intraveneuze dosis van 900 mg spesolimab) en als er ontbrekende gegevens waren.

In totaal werden 53 patiënten (2:1) gerandomiseerd naar toediening van een enkele intraveneuze dosis van 900 mg spesolimab (n = 35) of placebo (n = 18). Patiënten in beide behandelingsgroepen die nog steeds symptomen van een opvlamming hadden in week 1, kwamen in aanmerking voor toediening van een enkele intraveneuze dosis van open-label 900 mg spesolimab, wat resulteerde in 12 patiënten (34%) in de spesolimabgroep die een tweede dosis spesolimab kregen en 15 patiënten (83%) in de placebogroep die één dosis spesolimab kregen op dag 8. Bovendien kregen 6 patiënten (4 in de spesolimabgroep; 2 in de placebogroep) een *rescue*-behandeling met een enkele intraveneuze dosis van 900 mg spesolimab voor het opnieuw optreden van een opvlamming na dag 8.

De onderzoekspopulatie bestond uit 32% mannen en 68% vrouwen. De gemiddelde leeftijd was 43 (bereik: 21 tot 69) jaar; 55% van de patiënten was Kaukasisch en 45% was Aziatisch. De meeste patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, hadden voor pustelvorming volgens GPPGA een subscore van 3 (43%) of 4 (36%), en patiënten hadden voor GPPGA een totale score van 3 (81%) of 4 (19%). Van de patiënten was 24,5% voor GPP eerder behandeld geweest met een biologisch middel.

#### Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheid

In week 1 was er in de spesolimabgroep, vergeleken met placebo, een statistisch significant verschil in het aantal patiënten dat voor pustelvorming volgens GPPGA een subscore van 0 (wat duidt op geen zichtbare pustels) en voor GPPGA een totale score van 0 of 1 (schone of bijna schone huid) bereikte



(zie tabel 3).

Tabel 3: Subscore voor pustelvorming volgens GPPGA en totale score volgens GPPGA in week 1

	Placebo	900 mg spesolimab i.v.
Aantal geanalyseerde patiënten	18	35
Patiënten die voor pustelvorming volgens GPPGA een subscore van 0 bereikten, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
p-waarde*	0,0004	
Patiënten die een totale score volgens GPPGA van 0 of 1 bereikten, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
p-waarde*	0,0118	

GPPGA = *Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; i.v. = intraveneus

\*Eenzijdige p-waarde

Voor zowel het primaire als het belangrijkste secundaire eindpunt werd voor alle patiënten een effect van de behandeling waargenomen, ongeacht de IL36RN-mutatiestatus.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Spevigo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Een farmacokinetisch populatiemodel werd ontwikkeld op basis van gegevens die werden verzameld van gezonde proefpersonen, patiënten met GPP en patiënten met andere ziektes. Na een enkele intraveneuze dosis van 900 mg waren de voor een farmacokinetisch populatiemodel geschatte  $AUC_{0-\infty}$  (95%-BI) en  $C_{max}$  (95%-BI) bij een typische ADA-negatieve patiënt met GPP respectievelijk 4.750 (4.510, 4.970)  $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$  en 238 (218, 256)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Bij sommige patiënten met ADA-titerwaarden > 4.000 waren de plasmaconcentraties van spesolimab verlaagd, zonder duidelijke invloed op de farmacokinetiek bij ADA-titers lager dan 4.000 (zie rubriek 4.8).

### Distributie

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het typische distributievolume bij *steady state* 6,4 l.

### Biotransformatie

De metabole route van spesolimab is niet gekarakteriseerd. Als gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam wordt spesolimab naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren, op een wijze die vergelijkbaar is met die van endogene IgG.

### Eliminatie

In het lineaire dosisbereik (0,3-20 mg/kg), op basis van het farmacokinetische populatiemodel, bedroeg de klaring van spesolimab (95%-BI) 0,184 l/dag bij een typische ADA-negatieve patiënt met

GPP en een gewicht van 70 kg. De terminale halfwaardetijd was 25,5 dagen. Bij sommige patiënten met ADA-titerwaarden > 4.000 was de klaring van spesolimab verhoogd.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Bij lage doses vertoonde spesolimab doelgedieerde-geneesmiddeldispositie (*target-mediated drug disposition*, TMDD)-kinetiek na intraveneuze toediening van een enkele dosis. Bij doses van 0,01 tot 0,3 mg/kg waren zowel de klaring (CL) als de terminale halfwaardetijd dosisafhankelijk, en steeg de systemische blootstelling (AUC) meer dan dosisevenredig. De verzadiging van de niet-lineaire route voor eliminatie vond plaats bij ongeveer 0,3 mg/kg, omdat de AUC van spesolimab ongeveer lineair met de dosis steeg van 0,3 tot 20 mg/kg. De CL en terminale halfwaardetijd waren onafhankelijk van de dosis.

#### Lichaamsgewicht

Concentraties van spesolimab waren lager bij proefpersonen met een hoger lichaamsgewicht. Tot een lichaamsgewicht van ongeveer 130 kg wordt niet verwacht dat het een klinisch belangrijk effect heeft op blootstelling aan spesolimab. De klinische relevantie van een hoger lichaamsgewicht van meer dan 130 kg is niet bekend.

#### Ouderen/geslacht/ras

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses hebben leeftijd, geslacht en ras geen effect op de farmacokinetiek van spesolimab.

#### Lever- en nierfunctiestoornis

Het wordt niet verwacht dat spesolimab, als monoklonaal antilichaam, via de lever of nieren wordt uitgescheiden. Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar het effect van een lever- of nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van spesolimab.

Een farmacokinetische populatieanalyse heeft niet vastgesteld dat een lichte leverfunctiestoornis of een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis invloed heeft op de systemische blootstelling van spesolimab.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van spesolimab bij pediatriese patiënten is nog niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

#### Ontwikkelings- en reproductietoxiciteit

Niet-klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd bij muizen met gebruikmaking van een surrogaat antilichaam gericht op IL36R van muizen duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, ontwikkeling van embryo/foetus en vruchtbaarheid.

#### Genotoxiciteit

Er is met spesolimab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van genotoxiciteit.

#### Carcinogeniciteit

Er is met spesolimab geen onderzoek uitgevoerd op het gebied van carcinogeniciteit en mutageniciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumacetaat trihydraat (E262)  
Ijszijn (E260) (voor aanpassing van de pH)  
Sucrose  
Arginewaterstofchloride  
Polysorbaat 20 (E432)  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

#### Na opening

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel, na opening, onmiddellijk worden verdund en gebruikt voor infusie.

#### Na bereiding van de infusie

Bij gebruik is chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C tot 30 °C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn die normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Gedurende de periode tussen de bereiding en het begin van toediening moet de oplossing voor infusie worden beschermd tegen licht in overeenstemming met lokale standaardprocedures.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voorafgaand aan gebruik mag de ongeopende injectieflacon worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 30 °C gedurende maximaal 24 uur, indien bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en verdunning, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

7,5 ml concentraat in een kleurloze glazen injectieflacon van 10 ml (glas type I), met een gecoat rubberen stop en aluminium krimpstop met blauwe plastic dop.

Verpakkingsgrootte van 2 injectieflacons.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Dit geneesmiddel is combineerbaar met infuussets die bestaan uit polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP), polybutadieen en polyurethaan (PUR), en membranen van een inlinefilter die bestaan uit polyethersulfon (PES, neutraal en positief geladen) en positief geladen polyamide (PA).

### Gebruiksaanwijzing

- De injectieflacon moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd. Als de oplossing troebel is, verkleurd is, of grote of gekleurde deeltjes bevat, moet de injectieflacon worden weggegooid.
- Spevigo is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Voor bereiding van de oplossing voor infusie moet een aseptische techniek worden toegepast. Uit een container van 100 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie moet 15 ml worden opgetrokken en weggegooid, en moet dit langzaam worden vervangen door 15 ml spesolimab steriel concentraat (de volledige inhoud van twee injectieflacons van 450 mg/7,5 ml). Voorafgaand aan gebruik voorzichtig mengen. De verdunde infusieoplossing van spesolimab moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Spevigo mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Een reeds bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor toediening van de verdunde infusieoplossing van spesolimab, als rekening wordt gehouden met de bovenstaande informatie over compatibiliteit. Voorafgaand aan en na afloop van de infusie moet de lijn worden doorgespoeld met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Er mag geen andere infusie tegelijkertijd via dezelfde intraveneuze toegang worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1688/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
FRANKRIJK

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de

geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

#### **E. SPECIFIEKE VERPLICHTING WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a(4) van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van spesolimab bij de behandeling van opvlammingen bij volwassen patiënten met gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) moet de vergunninghouder onderzoek 1368-0120 uitvoeren volgens een overeengekomen protocol en de eindresultaten indienen. Studie 1368-0120 is een open-label onderzoek naar de behandeling van recidiverende opvlammingen bij volwassen patiënten met gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP).	Januari 2028



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Spevigo 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
spesolimab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon bevat 450 mg spesolimab in 7,5 ml.

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 60 mg spesolimab.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: natriumacetaatrihydraat (E262), ijszijn (E260), sucrose, argininewaterstofchloride, polysorbaat 20 (E432), water voor injectie.

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

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
2 injectieflacons met elk 450 mg/7,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik na verdunning.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**Bewaren in de koelkast.** Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan gebruik mag de ongeopende injectieflacon worden bewaard bij temperaturen van maximaal 30 °C gedurende maximaal 24 uur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1688/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACONETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Spevigo 450 mg steriel concentraat  
spesolimab  
IV infusie na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

7,5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Spevigo 450 mg concentraat voor oplossing voor infusie spesolimab**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Spevigo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Spevigo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Spevigo?**

Spevigo bevat de werkzame stof spesolimab. Spesolimab behoort tot een groep medicijnen, interleukineremmers (IL-remmers) genaamd. De werking van dit medicijn bestaat uit het blokkeren van de activiteit van een eiwit (IL36R genaamd). Dat eiwit is betrokken bij ontstekingen.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Spevigo wordt als enige middel gebruikt bij volwassenen voor het behandelen van opvlammingen van een zeldzame huidziekte met ontstekingen, gegeneraliseerde pustuleuze psoriasis (GPP) genaamd. Tijdens een opvlamming kunnen patiënten pijnlijke blaasjes hebben die plotseling ontstaan op grote gebieden van de huid. Deze blaasjes, ook pustels genoemd, zijn gevuld met pus (etter). De huid kan rood en droog worden, gaan jeuken, barsten of schilferen. Patiënten kunnen ook last hebben van meer algemene klachten en verschijnselen, zoals koorts, hoofdpijn, heel erge vermoeidheid of een branderig gevoel van de huid.

Spevigo verbetert de huid en vermindert de klachten van GPP tijdens een opvlamming.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Een arts met ervaring in het behandelen van patiënten met ontstekingsziekten van de huid start uw behandeling en houdt er toezicht op.

##### **Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft actieve tuberculose (tbc) of een andere ernstige ontsteking (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Tbc is een ziekte veroorzaakt door een bacterie. U kunt andere mensen besmetten met tbc, bijvoorbeeld door hoesten. Deze ziekte zit meestal in de longen.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u op dit moment een ontsteking heeft of een ontsteking heeft die steeds terugkeert. Koorts, klachten die lijken op griep, vermoeidheid of kortademig zijn, een hoest die niet wil weggaan, een warme, rode en pijnlijke huid, of pijnlijke uitslag met blaren kunnen klachten en verschijnselen van een ontsteking zijn.
- als u tuberculose (tbc) heeft, gehad heeft of nauw in contact bent gekomen met iemand met tuberculose.
- als u kort geleden een prik (vaccin) toegediend heeft gekregen om te voorkomen dat u een ziekte krijgt of van plan bent om een dergelijke prik te laten toedienen. U mag bepaalde types vaccins (levende vaccins) niet toegediend krijgen gedurende ten minste 16 weken nadat u Spevigo heeft gekregen.
- als u klachten heeft, zoals zwakte in uw armen of benen die er niet eerder was of gevoelloosheid (verlies van gewaarwordingen), een tintelend of een branderig gevoel ergens in uw lichaam. Dit kunnen verschijnselen zijn van perifere neuropathie (schade aan de zenuwen die niet in de hersenen en ruggenmerg zitten).

### Ontstekingen (infecties)

Heeft u na toediening van dit middel verschijnselen of klachten van een ontsteking (zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”)? Neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

### Allergische reacties

Heeft u verschijnselen of klachten van een allergische reactie? U moet onmiddellijk medische hulp inroepen als u verschijnselen van een allergische reactie opmerkt terwijl u dit geneesmiddel krijgt of nadat u het heeft gekregen. U kunt ook enkele dagen of weken na toediening van Spevigo allergische reacties hebben. Voor verschijnselen en klachten, zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Spevigo wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het bij deze leeftijdsgroep niet is onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Vertel het uw arts:

- als u naast Spevigo nog andere geneesmiddelen gebruikt, dat kort geleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken. Dat geldt ook voor andere geneesmiddelen voor het behandelen van GPP.
- als u een vaccin toegediend gaat krijgen of kort geleden toegediend heeft gekregen. U mag bepaalde types vaccins (levende vaccins) niet toegediend krijgen gedurende ten minste 16 weken nadat u Spevigo heeft gekregen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. Het is namelijk niet bekend welk effect dit geneesmiddel heeft op de baby.

Daarom heeft het de voorkeur dat u Spevigo tijdens de zwangerschap niet gebruikt.

Bent u zwanger? Dan mag u dit geneesmiddel alleen toegediend krijgen als uw arts het met nadruk heeft aangeraden.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of Spevigo in de moedermelk terechtkomt. Het kan dat Spevigo de eerste dagen na de geboorte in de moedermelk terechtkomt. Daarom moet u het uw arts vertellen als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U en uw arts kunnen dan bepalen of u Spevigo toegediend kunt krijgen.



### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het wordt niet verwacht dat Spevigo invloed heeft op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

### **Spevigo bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

De aanbevolen hoeveelheid (dosering) is 900 mg (2 flesjes van 450 mg/7,5 ml).

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit geneesmiddel via een infuus (druppelinfusie) in een bloedvat. Dit duurt ongeveer 90 minuten tot maximaal 180 minuten als de infusie wordt vertraagd of tijdelijk wordt stopgezet.

Heeft u nog steeds klachten van een opvlamming? Dan kan uw arts beslissen om u één week na de eerste dosis Spevigo een tweede dosis te geven.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Uw arts of verpleegkundige dient u dit geneesmiddel toe. Denkt u dat u te veel van dit middel toegediend heeft gekregen? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Heeft u verschijnselen of klachten van een allergische reactie? Roep direct medische hulp in als u tekenen van een allergische reactie opmerkt terwijl u dit geneesmiddel krijgt of nadat u het heeft gekregen.** Voorbeelden van allergische reacties zijn onder andere:

- moeite met ademen of slikken
- zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel
- hevige jeuk van de huid, met een rode uitslag of bultjes, die anders zijn dan uw klachten van GPP
- het gevoel hebben dat u gaat flauwvallen.

U kunt ook enkele dagen of weken na toediening van Spevigo allergische reacties krijgen.

**Roep direct medische hulp in** als u 2-8 weken nadat u het geneesmiddel heeft gekregen, last krijgt van uitgebreide huiduitslag die er niet eerder was, koorts en/of zwelling van het gezicht. Dit kunnen verschijnselen zijn van een vertraagde allergische reactie (overgevoeligheid).

**Vertel uw arts zo snel mogelijk als u verschijnselen of klachten van een infectie opmerkt.**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Deze kunnen de volgende zijn:

- koorts, hoesten
- vaak plassen, pijn of een branderig gevoel bij het plassen of bloed in de urine. Dit kunnen klachten zijn van een ontsteking van de urinewegen (bijv. blaasontsteking)

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u last krijgt van een van de volgende andere bijwerkingen:

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- roodheid, zwelling, verharding, warmte of pijn bij de prikplaats

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- jeuk
- vermoeid voelen

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesje en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C) (zie informatie voor medewerkers in de gezondheidszorg aan het einde van deze bijsluiter).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is spesolimab. Elk flesje bevat 450 mg spesolimab in 7,5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumacetaattrihydraat (E262), ijsazijn (E260) (voor aanpassing van de pH), sucrose, arginewaterstofchloride, polysorbaat 20 (E432) en water voor injectie.

### **Hoe ziet Spevigo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Spevigo concentraat voor oplossing voor infusie is een heldere tot enigszins opaalachtige, kleurloze tot enigszins geelbruine oplossing. Het wordt geleverd in een kleurloos glazen flesje van 10 ml (glas type I), met een gecoat rubberen stop en aluminium krimp dop met blauwe plastic dop.

Elke verpakking bevat twee flesjes.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Parijs  
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor medewerkers in de gezondheidszorg:

**Terugvinden herkomst**

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

**Dosering en wijze van toediening**

De aanbevolen dosering is een enkele dosis van 900 mg (2 injectieflacons van 450 mg), toegediend als een intraveneuze infusie. Spevigo moet vóór gebruik worden verdund. Het mag niet worden toegediend als een intraveneuze push of bolus.

Als symptomen van een opvlamming aanhouden, mag 1 week na de initiële dosis een aanvullende dosis van 900 mg worden toegediend.

Na verdunning met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie, wordt Spevigo als een continue intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten toegediend via een intraveneuze lijn met een steriele, niet-pyrogeen inlinefilter met lage eiwitbinding (poriegrootte van 0,2 micron). Er mag geen andere infusie tegelijkertijd via dezelfde intraveneuze toegang worden toegediend.

In het geval dat de infusie wordt vertraagd of tijdelijk stopgezet, mag de totale infusietijd (met inbegrip van de periode van tijdelijke stopzetting) niet langer zijn dan 180 minuten.

**Instructies voor het hanteren**

- De injectieflacon moet voorafgaand aan gebruik visueel worden geïnspecteerd.
  - Spevigo is een kleurloze tot enigszins geelbruine, heldere tot enigszins opaalachtige oplossing.
  - Als de oplossing troebel is, verkleurd is, of grote of gekleurde deeltjes bevat, moet de injectieflacon worden weggegooid.

- Spesolimab steriel concentraat is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Voor bereiding van de oplossing voor infusie moet een aseptische techniek worden toegepast. Uit een container van 100 ml 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie moet 15 ml worden opgetrokken en weggegooid, en moet dit langzaam worden vervangen door 15 ml spesolimab steriel concentraat (de volledige inhoud van twee injectieflacons van 450 mg/7,5 ml). Voorafgaand aan gebruik voorzichtig mengen. De verdunde infusieoplossing van spesolimab moet onmiddellijk worden gebruikt.
- Spevigo mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden. Een reeds bestaande intraveneuze lijn mag worden gebruikt voor toediening van de verdunde infusieoplossing van spesolimab. Voorafgaand aan en na afloop van de infusie moet de lijn worden doorgespoeld met 0,9%- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie. Er mag geen andere infusie tegelijkertijd via dezelfde intraveneuze toegang worden toegediend.
- Spevigo is compatibel met infuussets die bestaan uit polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE), polypropyleen (PP), polybutadieen en polyurethaan (PUR), en membranen van een inlinefilter die bestaan uit polyethersulfon (PES, neutraal en positief geladen) en positief geladen polyamide (PA).

### **Bewaarcondities**

#### Ongeopende injectieflacon

- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Voorafgaand aan gebruik mag de ongeopende injectieflacon worden bewaard bij temperaturen tot maximaal 30 °C gedurende maximaal 24 uur, indien bewaard in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

#### Na opening

- Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het geneesmiddel, na opening, onmiddellijk worden verdund en via een infuus worden toegediend.

#### Na bereiding van de infuusvloeistof

- Bij gebruik is chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C - 30 °C.
- Vanuit een microbiologisch oogpunt moet de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaarcondities bij gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn die normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Gedurende de periode tussen de bereiding en het begin van toediening moet de oplossing voor infusie worden beschermd tegen licht in overeenstemming met lokale standaardprocedures.

**BIJLAGE IV**

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING  
TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

**Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:**

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.