



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000591-22-5

VISTO el 1-0047-2002-000591-22-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal de origen biológico de nombre comercial SPEVIGO e Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) ESPESOLIMAB, a los fines de su comercialización en la República Argentina.

Que conforme a lo establecido por la Ley 16.463 es requerido para la comercialización y uso de medicamentos que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que, asimismo, por las características que presenta el producto SPEVIGO/ESPESOLIMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por Disposiciones ANMAT Nros 7075/11 y 4622/12

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, previo dictamen de la Comisión de Registros Especiales

concluyéndose que la nueva especialidad medicinal cuya inscripción en el REM se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción del producto para la indicación solicitada.

Que en tal sentido la Comisión de Registros Especiales dictamino que conforme a las indicaciones declaradas corresponde autorizar el producto bajo condiciones especiales.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y a su vez considerando que es necesario que BOEHRINGER INGELHEIM S.A. en representación de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH. actualice la información relacionada con la eficacia y seguridad del mismo conforme a los estudios clínicos en curso una vez que se disponga de dicha actualización, se considera que resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición en el marco de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que, asimismo la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sugiere las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA, 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgos y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional al momento de presentar la solicitud de autorización efectiva de comercialización, a los fines de que pueda realizarse un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo cumplir con el mismo y presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones correspondientes ante el INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, los proyectos de los rótulos, prospectos y la información para el paciente se consideran aceptables, y el/los establecimiento/s que realizarán la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que los datos identificatorios característicos del producto a ser transcritos en el Certificado han sido convalidados por el área técnica precedentemente citada.

Que finalmente, atento a la información científica disponible y a los antecedentes presentados evaluados por la Comisión de Registros Especiales y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos se puede concluir que el producto SPEVIGO presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que corresponde su inscripción en el REM “Bajo Condiciones Especiales”.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico corresponde incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial SPEVIGO y nombre genérico ESPESOLIMAB, la que de acuerdo a lo solicitado será comercializada en la República Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., de acuerdo a los datos indetificatorios característicos incluidos en el Certificado de inscripción.

ARTÍCULO 2°.- La vigencia del Certificado será de 1 (UN) año a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Autorízanse los textos de los proyectos rótulos; etiquetas y prospectos que constan como documentos IF-2023-81528128-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-81529659-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 5°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá solicitar a esta Administración Nacional la autorización efectiva de comercialización notificando fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica correspondiente.

ARTÍCULO 6°.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización efectiva de comercialización citada en el artículo precedente, el titular deberá contar con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) autorizados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 7°.- Establécese que el titular deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo y el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) aprobados por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 8°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante el INAME.

ARTICULO 9°.- Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados del Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 10°.- En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTÍCULO 11°.- Hágase saber al titular que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante el INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber al titular que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13°.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11, sus modificatorias y complementarias.

ARTÍCULO 14°.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N°1-0047-2002-000591-22-5

PROYECTO DE ROTULOS (ESTUCHE)



**SPEVIGO®
ESPESOLIMAB**

450 mg/7,5 ml (60 mg/ml)

Concentrado para solución para infusión

Logo Boehringer Ingelheim

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

**USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL Y PROFESIONAL
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

2 viales de 7,5 ml

COMPOSICIÓN

Cada vial contiene:

Espesolimab.....450 mg (60 mg/ml)

Excipientes: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, sacarosa, clorhidrato de arginina, polisorbato 20, agua para inyectables c.s.p. 7,5 ml.

Vía de administración: intravenosa.

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Conservar entre 2-8°C. No congelar. Conservar en su envase original para proteger de la luz. Para la estabilidad de la solución diluida, ver prospecto adjunto.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Birkendorfer Strasse 65, Biberach, Alemania.

Industria Alemana

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

L:

FV:



**SPEVIGO®
ESPESOLIMAB**

450 mg/7,5 ml (60 mg/ml)

Concentrado para solución para infusión intravenosa

Logo Boehringer Ingelheim

Conservar entre 2-8°C. No congelar.

Conservar en su envase original para proteger de la luz.

L:

FV:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: ROTULOS SPEVIGO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.14 11:17:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.14 11:17:36 -03:00

INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**SPEVIGO®
ESPESOLIMAB**

Concentrado para solución para infusión

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ALEMANA

**USO EXCLUSIVO INSTITUCIONAL Y PROFESIONAL
APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

COMPOSICIÓN

Cada frasco-ampolla contiene:

Espesolimab.....450 mg

Excipientes: acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial, sacarosa, clorhidrato de arginina, polisorbato 20, agua para inyectables c.s.p. 7,5 ml.

Cada ml de concentrado para solución para infusión contiene 60 mg de Espesolimab.

Vía de administración: intravenosa.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Inmunosupresor, inhibidor de interleucina.

Código ATC: L04AC

INDICACIONES

SPEVIGO® está indicado para el tratamiento de brotes agudos en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Espesolimab es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo inmunoglobulina G1 (IgG1) antagonista del receptor IL-36R. La unión de Espesolimab al IL-36R evita su posterior activación por medio de los ligandos relacionados (IL-36 α , β y γ) y la activación de las vías proinflamatorias y profibróticas. El bloqueo de la señalización del IL-36R, a diferencia de la inhibición de las vías del TNF- α , integrina e IL-23, opera mediante el bloqueo directo y simultáneo de tanto las vías inflamatorias como las profibróticas. Estudios genéticos en humanos han establecido un vínculo sólido entre la señalización del IL-36R y la inflamación de la piel.

Farmacodinamia

Tras el tratamiento con SPEVIGO® en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada (PPG), se observó una disminución en los niveles de proteína-C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), citocinas mediadas por linfocitos T colaboradores (Th1/Th17), inflamación mediada por queratinocitos, mediadores neutrófilos y citocinas proinflamatorias en suero y piel, en la Semana 1 en comparación con los valores iniciales, y se asoció con una disminución en la gravedad clínica. Estas disminuciones en los biomarcadores fueron más pronunciadas en la última medición en la Semana 8 en el estudio Effisayil-1.

Estudios clínicos

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo (Effisayil-1) para evaluar la eficacia y la seguridad clínica de SPEVIGO® en pacientes adultos con brotes agudos de psoriasis pustulosa generalizada (PPG), diagnosticada conforme a los criterios de la Red Europea de Asociaciones de Psoriasis Raras y Graves (*European Rare and Severe Psoriasis Expert Network* [ERASPEN]), independientemente del estado de mutación en el IL-36RN. Los pacientes se aleatorizaban si tenían un brote agudo de PPG de intensidad de moderada a severa, definido por una puntuación total del Índice de Evaluación Global de la PPG del Médico (GPPGA) (la cual varía entre 0 [aclarada] a 4 [grave]) de al menos 3 (moderada), presencia de pústulas nuevas (nueva aparición o agravamiento de las pústulas existentes), subpuntuación de pustulación por el índice GPPGA de un mínimo de 2 (leve) y eritema y presencia de pústulas en, al menos, el 5% de la superficie corporal. Los pacientes debían interrumpir el tratamiento sistémico y tópico para la PPG antes de recibir el medicamento en investigación.

El criterio de valoración principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con subpuntuación de pustulación GPPGA de 0 (sin pústulas visibles) en la Semana 1 después del tratamiento. El criterio de valoración secundario clave del estudio fue el porcentaje de pacientes con una puntuación total GPPGA de 0 o 1 (piel aclarada o casi aclarada) en la Semana 1. Los otros criterios de valoración secundarios en la Semana 4 fueron el porcentaje de pacientes con una reducción del 75% en el Índice de la Severidad del Área de la PPG (GPPASI 75) y los desenlaces informados por los pacientes, que incluían el cambio desde el inicio en la puntuación de la Escala Visual Analógica (EVA) de dolor, el cambio desde el inicio en la puntuación de la Escala de Síntomas de la Psoriasis (PSS), y el cambio desde el inicio en la puntuación de la Evaluación Funcional del Tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT) de fatiga.

Se aleatorizó un total de 53 pacientes (2:1) a recibir una dosis única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO® (n=35) o placebo (n=18). Los pacientes en ambos grupos de tratamiento que todavía experimentaban síntomas de brote agudo en la Semana 1, eran elegibles para recibir una dosis única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO® con rótulos a la vista, lo que dio como resultado que 12 pacientes (34%) en el grupo SPEVIGO recibieran una segunda dosis de SPEVIGO® y 15 pacientes (83%) del grupo placebo recibieran una dosis de SPEVIGO® el Día 8. Además, 6 pacientes (4 en el grupo SPEVIGO® y 2 en el grupo placebo) recibieron tratamiento de rescate con una dosis única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO® por reaparición de un brote agudo después del Día 8.

La población del estudio estaba compuesta por 32% de hombres y 68% de mujeres. La media de edad de los pacientes era 43 (intervalo 21-69) años; el 55% eran asiáticos y el 45% eran caucásicos. La mayoría de los participantes del estudio tenía una subpuntuación de pustulación GPPGA de 3 (43%) o 4 (36%), y los pacientes tenían una puntuación total GPPGA de 3 (81%)

o 4 (19%). El 24,5% de los pacientes había recibido anteriormente tratamiento con biológicos para la PPG.

En la Semana 1, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación GPPGA de 0 (sin pústulas visibles) y una puntuación total GPPGA de 0 o 1 (piel aclarada o casi aclarada) en el grupo SPEVIGO® en comparación con placebo (véase la Tabla 2).

Tabla 2 Subpuntuación de pustulación GPPGA y puntuación total GPPGA en la Semana 1

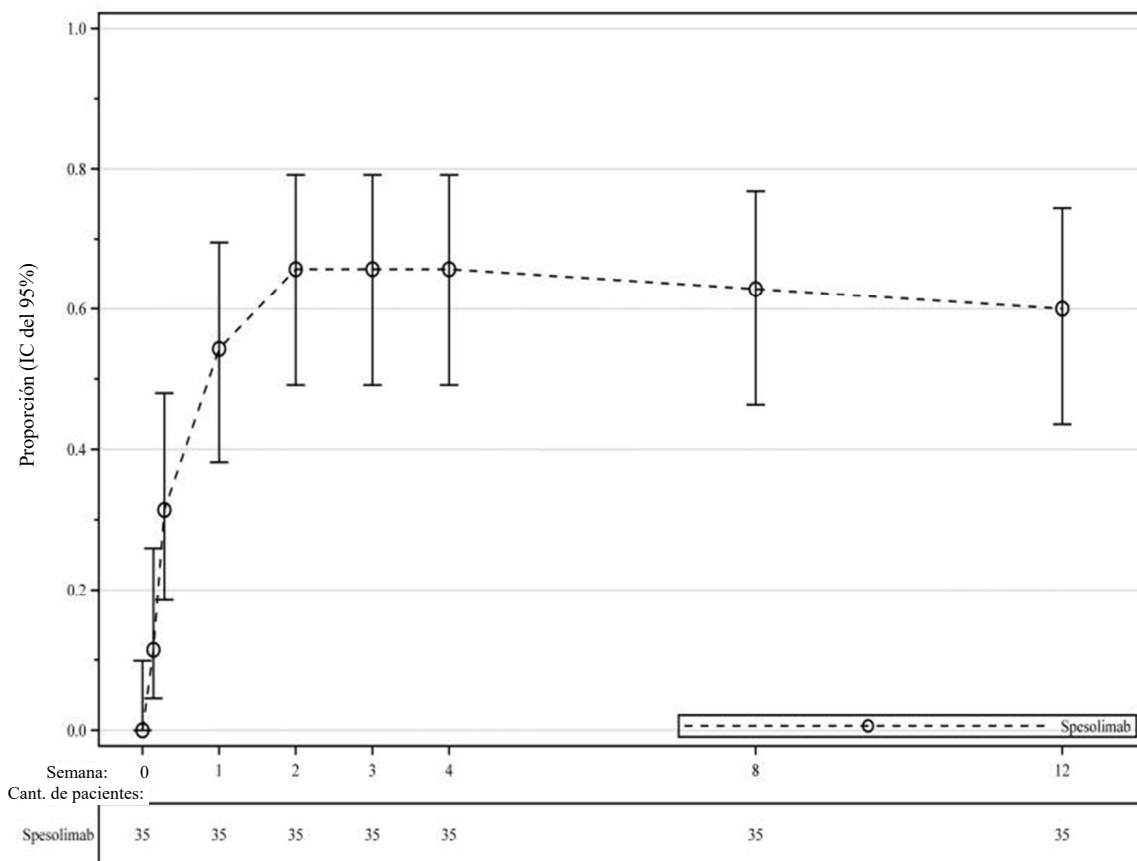
	Placebo	SPEVIGO® 900 mg i.v.
Cantidad de pacientes analizados	18	35
Pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación GPPGA de 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Diferencia de riesgo vs. placebo, % (IC del 95%)	48,7 (21,5; 67,2)	
Valor <i>p</i> *	0,0004	
Pacientes que alcanzaron una puntuación total GPPGA de 0 o 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Diferencia de riesgo vs. placebo, % (IC del 95%)	31,7 (2,2; 52,7)	
Valor <i>p</i> *	0,0118	

GPPGA = Evaluación Global del Médico de la PPG; i.v. = intravenoso

*Valor *p* unilateral

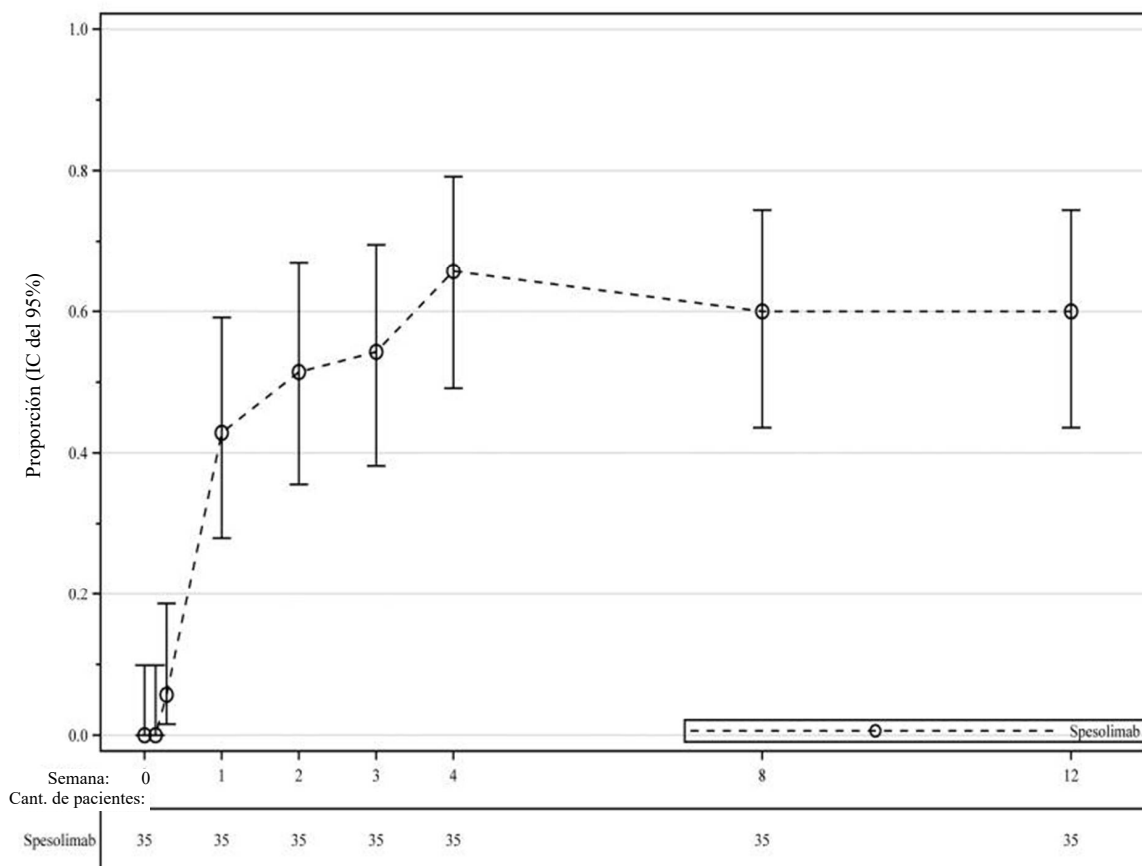
En los pacientes aleatorizados a recibir SPEVIGO®, el aclaramiento pustular (subpuntuación de pustulación GPPGA de 0) se alcanzó tempranamente un día después del tratamiento en el 11,4% (4/35) de los pacientes. El efecto de un máximo de dos dosis de SPEVIGO® en la subpuntuación de pustulación GPPGA y la puntuación total GPPGA se mantuvo hasta la Semana 12 (véanse las Figuras 1 y 2).

Figura 1 Proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación GPPGA de 0 en el tiempo



GPPGA = Evaluación Global del Médico de la PPG

Figura 2 Proporción de pacientes con una puntuación total GPPGA de 0 o 1 en el tiempo



GPPGA = Evaluación Global del Médico de la PPG

Los resultados del criterio de valoración primario y secundario clave fueron consistentes entre los subgrupos, incluidos sexo, edad, raza, subpuntuación de pustulación GPPGA al inicio, puntuación total GPPGA al inicio, estado de la mutación en IL-36RN, e independientemente de cualquier tratamiento para la PPG antes de la aleatorización.

En la Semana 4, 16 pacientes (46%) aleatorizados a recibir SPEVIGO[®] alcanzaron un GPPASI 75.

En los pacientes aleatorizados a recibir SPEVIGO[®], se observaron mejorías en la puntuación EVA de dolor, la puntuación PSS (medición de síntomas de dolor, enrojecimiento, picazón y ardor) y, la puntuación FACIT de fatiga en la Semana 4 (mediana de cambio desde el inicio: -22,45; -2,00 y 3,00 para la puntuación EVA de dolor, la puntuación PSS y la puntuación FACIT de fatiga, respectivamente).

Inmunogenicidad

Como en el caso de todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran manera de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

En los pacientes con PPG tratados con Espesolimab en el estudio Effisayil-1, los anticuerpos antifármaco (ADA) se formaron con una mediana de inicio de 2,3 semanas. Después de la administración de 900 mg i.v. de Espesolimab, el 24% de los pacientes tenía un título de ADA máximo superior a 4000 y un resultado positivo para anticuerpos neutralizantes al final del estudio (Semanas 12 a 17).

Las mujeres parecieron tener una respuesta de inmunogenicidad más alta; el porcentaje de pacientes con título de ADA superior a 4000 fue del 30% en las mujeres y del 12% en los hombres.

En algunos pacientes con títulos de ADA superiores a 4000, las concentraciones plasmáticas de Espesolimab disminuyeron, sin embargo, no hubo un impacto aparente en la farmacocinética a títulos de ADA inferiores a 4000. En presencia de ADA, se observó eficacia en el retratamiento de brotes agudos recurrentes con SPEVIGO® en el estudio de extensión abierto. No se evidenció correlación entre la presencia de ADA contra Espesolimab y las reacciones de hipersensibilidad.

FARMACOCINETICA

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional a partir de los datos provenientes de individuos sanos, pacientes con PPG y pacientes con otras enfermedades. Después de una dosis única intravenosa de 900 mg, los valores del $AUC_{0-\infty}$ (IC del 95%) y de la $C_{m\acute{a}x}$ (IC del 95%) estimados con el modelo farmacocinético poblacional en un típico paciente con PPG ADA negativo fueron 4750 (4510; 4970) $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{ml}$ y 238 (218; 256) $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

Distribución

Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución típico en estado estacionario fue 6,4 L.

Biotransformación

La vía metabólica de Espesolimab no ha sido caracterizada. Como anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, es esperable que Espesolimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos por las vías catabólicas de manera similar a la IgG endógena.

Eliminación

En el intervalo de dosis lineal (0,3-20 mg/kg), sobre la base del modelo farmacocinético poblacional, la depuración de Espesolimab (IC del 95%) en un paciente típico con PPG sin ADA de 70 kg de peso fue 0,184 (0,175; 0,194) L/día. La semivida terminal fue de 25,5 (24,4; 26,3) días.

Linealidad y no linealidad

En dosis bajas, Espesolimab mostró una cinética de distribución del fármaco mediada por receptor tras la administración de una dosis única intravenosa. En el intervalo de dosis 0,01-0,3 mg/kg, la depuración y la vida media terminal fueron dependientes de la dosis, y la exposición sistémica (AUC) aumentó más que en proporción a la dosis. La saturación de la vía de eliminación no lineal ocurrió con alrededor de 0,3 mg/kg porque el AUC de Espesolimab aumentó aproximadamente de manera lineal con dosis desde 0,3 a 20 mg/kg, y la depuración y la vida media terminal fueron independientes de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Edad avanzada, género y raza

Sobre la base de los análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, el género y la raza no tienen efecto sobre la farmacocinética de Espesolimab.

Deterioro hepático y renal

Como anticuerpo monoclonal, no es esperable la eliminación de Espesolimab por la vía hepática o renal. No se realizaron estudios formales del efecto del deterioro hepático o renal sobre la farmacocinética de Espesolimab.

El análisis farmacocinético poblacional no identificó una influencia del deterioro hepático leve o del deterioro renal leve o moderado sobre la exposición sistémica a Espesolimab.

Peso corporal

Las concentraciones de Espesolimab fueron más bajas en individuos con peso corporal más alto. No es esperable que el impacto del peso corporal sobre las concentraciones plasmáticas de Espesolimab tenga significancia clínica.

Población pediátrica

La farmacocinética de Espesolimab en los pacientes pediátricos no ha sido aún investigada.

Interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas con Espesolimab. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides orales no tuvo un impacto directo sobre la farmacocinética de Espesolimab.

TOXICOLOGIA

Los datos preclínicos revelan que no existe riesgo especial para los seres humanos.

Se llevaron a cabo estudios de toxicología con dosis repetidas en ratones utilizando un anticuerpo monoclonal sustituto anti-IL36R específico de ratón, administrado por la vía intravenosa dos veces por semana durante 26 semanas en una dosis (50 mg/kg) que fue 5 veces más alta que la dosis protectora encontrada en un modelo experimental de inflamación de colon en ratones. No se evidenciaron cambios adversos en el peso corporal, la ingesta de alimentos o las observaciones clínicas con esta dosis. No se hallaron efectos adversos en los parámetros de patología clínica, incluyendo hematología, inmunofenotipificación, química clínica e histopatología, incluyendo el tejido linfático.

La especificidad de unión de Espesolimab a los tejidos humanos se evaluó en un estudio de reactividad cruzada en tejidos. No se observó una unión a tejidos inesperada.

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Los estudios preclínicos realizados en ratones con un anticuerpo sustituto anti-IL36R de ratón no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario y fetal o a la fertilidad en dosis intravenosas de hasta 50 mg/kg dos veces por semana.

Genotoxicidad

No se realizaron estudios de genotoxicidad con Espesolimab.

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogénesis ni mutagénesis con Espesolimab.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con SPEVIGO[®] debe ser administrado y supervisado por médicos con experiencia en el manejo de pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel.

Posología

La dosis recomendada de SPEVIGO[®] es una dosis única de 900 mg (2 frascos-ampolla de 450 mg/7,5 ml) administradas como infusión intravenosa.

Si los síntomas del brote agudo persisten, puede administrarse una dosis adicional de 900 mg 1 semana después de la dosis inicial.

Método de administración

SPEVIGO[®] debe diluirse antes de su uso (véase la sección Instrucciones de uso y manipulación).

SPEVIGO[®] se administra como infusión intravenosa continua a través de una vía intravenosa que contiene un filtro estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrones) durante 90 minutos.

En caso de que la infusión se reduzca o se interrumpa temporalmente, el tiempo total de infusión (incluido el tiempo de detención) no debe superar los 180 minutos (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

El frasco-ampolla debe someterse a inspección visual antes de usar. SPEVIGO[®] es una solución incolora a levemente amarillo parduzca, transparente a ligeramente opalescente. Si la solución presenta aspecto turbio, decoloración o partículas grandes o coloreadas, se debe descartar el frasco-ampolla.

La solución para infusión debe prepararse con técnicas asépticas. Extraer y descartar 15 ml de un envase de 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % y reemplazar lentamente

por 15 ml de SPEVIGO® (el contenido total de dos frasco-ampolla de 450 mg/7,5 ml). Mezclar despacio antes de usar. La solución para infusión de SPEVIGO® diluida debe usarse de inmediato.

SPEVIGO® no debe mezclarse con otros medicamentos. SPEVIGO® puede administrarse con una vía intravenosa preexistente. La vía debe lavarse con una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % antes y después de la infusión. No debe administrarse otra infusión simultáneamente por el mismo acceso intravenoso.

SPEVIGO® es únicamente de un solo uso y no contiene conservantes.

No se han observado incompatibilidades entre SPEVIGO® y los conjuntos para infusión compuestos de policloruro de vinilo (PVC), polietileno (PE), polipropileno (PP), polibutadieno y poliuretano (PUR) y, los filtros de membrana en la vía compuestos de polietersulfona (PES, neutra y con carga positiva) y poliamida (PA) con carga positiva.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal a SPEVIGO® o a cualquiera de los excipientes (véase la sección Composición y Advertencias y precauciones especiales).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben estar claramente indicados en el registro del paciente.

Infecciones

SPEVIGO® puede aumentar el riesgo de infecciones. Durante el período de 1 semana controlado con placebo en el estudio Effisayil-1, se informaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con SPEVIGO® en comparación con el 5,6% de los pacientes que recibían placebo (véase la sección Reacciones adversas).

En pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente, es necesario considerar los riesgos potenciales y los beneficios clínicos previstos del tratamiento antes de prescribir SPEVIGO®. En pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante, el tratamiento con SPEVIGO® no debe iniciarse hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente. Es necesario indicar a los pacientes que deben consultar al médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante luego del tratamiento con SPEVIGO®.

Evaluación de tuberculosis antes del tratamiento

Debe realizarse una evaluación de infección por tuberculosis (TB) en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con SPEVIGO®. SPEVIGO® no debe administrarse en pacientes con infección TB activa.

Es necesario considerar el tratamiento para TB antes de iniciar SPEVIGO® en pacientes con TB latente o antecedentes de TB en los que no es posible confirmar un ciclo de tratamiento adecuado. Tras el tratamiento con SPEVIGO®, debe realizarse el monitoreo de signos y síntomas de TB activa en los pacientes.

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión

La aparición de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión puede ocurrir con el uso de anticuerpos monoclonales como SPEVIGO®. La hipersensibilidad puede incluir reacciones inmediatas como anafilaxis y reacciones retardadas como reacciones al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Si un paciente presenta signos de anafilaxis u otra hipersensibilidad seria, SPEVIGO® debe interrumpirse de inmediato, y debe iniciarse un tratamiento adecuado (véase la sección Contraindicaciones).

Si un paciente presenta una reacción relacionada con el medicamento leve o moderada, SPEVIGO® debe interrumpirse, y debe considerarse una terapéutica adecuada (p. ej., antihistamínicos o corticosteroides sistémicos). Una vez resuelta la reacción, la infusión puede retomarse a una velocidad de infusión más lenta, con aumento gradual hasta completar la infusión (véase Posología y forma de administración).

Inmunizaciones

No se han realizado estudios específicos en pacientes que han recibido vacunas elaboradas con virus vivos o bacterias vivas recientemente. El intervalo entre la vacunación con organismos vivos y el inicio del tratamiento con SPEVIGO® debe ser de un mínimo de 4 semanas. Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse por un período mínimo de 16 días tras el tratamiento con SPEVIGO®.

Neuropatía periférica

Se desconoce el potencial de ocurrencia de neuropatía periférica con SPEVIGO®. Se informaron casos de neuropatía periférica en estudios clínicos con Espesolimab. Los médicos deben estar atentos a la detección de síntomas que potencialmente indiquen la aparición de neuropatía periférica.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 900 mg, es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

Interacciones

No se realizaron estudios para interacciones.

Las vacunas con organismos vivos no deben administrarse simultáneamente con SPEVIGO® (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Espesolimab en embarazadas. Los estudios preclínicos con un anticuerpo monoclonal sustituto anti-IL36R específico de ratón no indican efectos nocivos directos o indirectos respecto de la toxicidad reproductiva. Como medida precautoria,

se recomienda evitar el uso de SPEVIGO® en el embarazo, a menos que el beneficio clínico previsto supere claramente los riesgos potenciales.

Lactancia

Se desconoce si Espesolimab se excreta en la leche humana. No existen datos acerca de los efectos en el lactante o en la producción de leche. Espesolimab es un anticuerpo monoclonal y, su presencia en la leche humana es esperable. No puede descartarse el riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento con SPEVIGO® tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles acerca del efecto de Espesolimab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos en ratones con un anticuerpo monoclonal sustituto anti-IL-36R específico de ratón no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad debido al antagonismo de IL-36R.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La influencia de SPEVIGO® sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias es inexistente o insignificante.

Pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de SPEVIGO® en niños menores de 18 años no han sido aún establecidas. No hay datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Existe información limitada en pacientes a partir de los 65 años.

Pacientes con deterioro renal o hepático

SPEVIGO® no se ha investigado en estas poblaciones de pacientes. Por lo general, no es esperable que estas afecciones tengan un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, y los ajustes de dosis no se consideran necesarios.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad presentados provienen del estudio Effisayil-1, un estudio aleatorizado, doble ciego, que comparó una dosis única intravenosa de 900 mg de SPEVIGO® (n=35) con placebo (n=18) en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada durante un período de hasta 12 semanas luego del tratamiento y, de cuatro estudios doble ciego, comparados con placebo, de 254 pacientes tratados con Espesolimab que recibieron dosis de hasta 1200 mg de Espesolimab intravenoso o subcutáneo para otras enfermedades.

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a SPEVIGO® son las infecciones.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Tabla 1 Resumen de reacciones adversas

Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA	Reacciones adversas a SPEVIGO®
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio alto
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección* Fatiga

*No informado en el estudio Effisayil-1.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante el período de 1 semana comparado con placebo en el estudio Effisayil-1, se informaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con SPEVIGO® en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con placebo. Se informó infección seria (infección del tracto urinario) en 1 paciente (2,9%) en el grupo SPEVIGO® y en ningún paciente en el grupo placebo. Las infecciones observadas en los estudios clínicos con Espesolimab fueron generalmente de intensidad entre leve y moderada sin un patrón distintivo en cuanto al agente patógeno o al tipo de infección.

Reacciones en la zona de inyección

Las reacciones en la zona de inyección incluyen eritema en el lugar de inyección, hinchazón de la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, induración de la zona de inyección y calor en el lugar de inyección. La gravedad de las reacciones en la zona de inyección fue generalmente entre leve y moderada.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia clínica con sobredosis de SPEVIGO®.

La dosis máxima de SPEVIGO® administrada en los estudios clínicos fue de 1200 mg. Los eventos adversos observados en los individuos que recibieron dosis únicas o repetidas de hasta 1200 mg concordaron con el perfil de seguridad conocido de SPEVIGO®.

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y administrar un tratamiento sintomático según corresponda.

PROYECTO DE PROSPECTO



"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar entre 2-8°C. No congelar.

Conservar en su envase original para proteger de la luz.

Antes de usar, el frasco-ampolla sin abrir puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un lapso de hasta 24 horas en su envase original para protegerla de la luz.

La estabilidad fisico-química durante el uso de la solución diluida se ha demostrado para un lapso de 24 horas a 2-30°C seguida de un tiempo de infusión de 3 horas.

Desde la perspectiva microbiológica, la solución para infusión diluida debe usarse de inmediato. De no ser así, las condiciones de almacenamiento durante el uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían exceder las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. Durante el período transcurrido entre la preparación y el inicio de la administración, la solución para infusión debe conservarse a resguardo de la luz conforme a los procedimientos estándares locales.

PRESENTACIONES:

Envases con 2 frascos-ampolla de 450mg/7,5ml.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Birkendorfer Strasse 65, Biberach, Alemania.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A.

Tel. (011) 4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de última revisión:.....

v.01

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO SPEVIGO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.14 11:18:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.14 11:18:55 -03:00