



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Hoạt chất: Mỗi lọ chứa 450 mg spesolimab trong 7,5 mL

Tá dược: sodium acetate trihydrate (E262), acetic acid, glacial (E260, điều chỉnh pH), sucrose, arginine hydrochloride, polysorbate 20 (E432), nước cất pha tiêm.

DẠNG BẢO CHẾ

Dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền tĩnh mạch.

Dung dịch trong suốt đến hơi trắng đục, không màu đến hơi vàng nâu.

CHỈ ĐỊNH

Spevigo được chỉ định để điều trị các đợt bùng phát ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh vảy nến mụn mủ toàn thân (generalized pustular psoriasis- GPP).

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Điều trị bằng Spevigo nên được bắt đầu và giám sát bởi các bác sĩ có kinh nghiệm trong việc điều trị các bệnh nhân mắc các bệnh lý da liên quan đến viêm.

Điều trị bằng Spevigo có thể được bắt đầu bằng một liều Spevigo đường tĩnh mạch để điều trị đợt bùng phát GPP.

Spevigo dung dịch đậm đặc để pha tiêm truyền chỉ được sử dụng cho truyền tĩnh mạch để điều trị đợt bùng phát GPP.

Liều dùng

Liều khuyến cáo cho Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP

Liều được khuyến cáo của Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP là một liều đơn 900 mg (hai lọ 450 mg/7,5 ml) truyền tĩnh mạch.

Trong trường hợp các triệu chứng bùng phát vẫn còn dai dẳng, có thể dùng thêm một liều 900 mg (hai lọ 450 mg/7,5 ml) sau liều ban đầu 1 tuần.

Spevigo chưa được nghiên cứu ở những bệnh nhân có cân nặng dưới 40 kg. Dựa trên mô hình dược động học và mô phỏng, không khuyến cáo điều chỉnh liều cho những bệnh nhân có cân nặng từ 30 - 40 kg (xem mục **Dược động học**).

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

Bệnh nhi

Spevigo không được đăng ký sử dụng để điều trị GPP ở bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi.

Bệnh nhân cao tuổi

Không yêu cầu hiệu chỉnh liều.

Có ít thông tin ở bệnh nhân trên 65 tuổi.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận và/hoặc suy giảm chức năng gan

Spevigo chưa được nghiên cứu chính thức trên quần thể các bệnh nhân này. Những trường hợp này được coi là không có bất kỳ ảnh hưởng nào trên lâm sàng trên được động học của kháng thể đơn dòng và không cần hiệu chỉnh liều.

Cách dùng

Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP

Spevigo dung dịch đậm đặc để pha dung dịch tiêm truyền phải được pha loãng trước khi dùng (xem mục **Hướng dẫn thao tác**).

Spevigo được dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch liên tục trong 90 phút qua đường truyền tĩnh mạch có gắn bộ lọc vô trùng, không chất gây sốt, khả năng giữ protein thấp (kích thước lỗ lọc 0,2 micron). Trong trường hợp cần giảm tốc độ truyền hoặc phải tạm ngừng truyền thuốc, lưu ý tổng thời gian truyền (bao gồm cả thời gian dùng) không được vượt quá 180 phút (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Hướng dẫn thao tác

Điều kiện bảo quản

Spevigo phải được bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C).

Spevigo phải không được để đông đá.

Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP

Trước khi sử dụng, lọ thuốc chưa mở, để nguyên trong bao bì gốc tránh ánh sáng, có thể bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong tối đa 24 giờ.

Hướng dẫn thao tác và sử dụng

Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP

Lọ thuốc nên được kiểm tra bằng mắt thường trước khi sử dụng. Spevigo là dung dịch không màu đến hơi nâu vàng, trong suốt đến hơi trắng đục. Nên loại bỏ lọ thuốc nếu dung dịch bị vẩn đục, đổi màu hoặc chứa tiểu phân lớn hoặc có màu.

Phải áp dụng các thao tác vô trùng để chuẩn bị dung dịch truyền. Hút và loại bỏ 15 mL từ túi chứa 100 mL dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng và thay từ từ bằng 15 mL Spevigo (toàn bộ lượng từ hai lọ 450 mg/7,5 mL). Trộn nhẹ nhàng trước khi sử dụng. Nên sử dụng ngay dung dịch truyền Spevigo đã pha loãng.

Không được trộn lẫn Spevigo với các thuốc khác. Có thể sử dụng một đường truyền tĩnh mạch có sẵn để truyền Spevigo. Đường truyền phải được tráng sạch bằng dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng trước và khi kết thúc truyền. Không nên truyền song song các dịch truyền khác thông qua cùng một đường truyền tĩnh mạch.

Spevigo chỉ dùng liều đơn và không chứa chất bảo quản.

Độ ổn định về mặt hóa học và vật lý khi sử dụng của dung dịch pha loãng đã được chứng minh trong 24 giờ ở nhiệt độ từ 2°C - 30°C cộng thêm thời gian truyền kéo dài trong 3 giờ.

Ở góc độ vi sinh, dung dịch pha loãng để truyền nên được sử dụng ngay lập tức. Nếu không được sử dụng ngay, việc sử dụng thuốc trong điều kiện bảo quản đã nêu trên thuộc về trách nhiệm của người sử dụng và thường không được vượt quá 24 giờ ở 2°C - 8°C, trừ khi quá trình pha loãng được diễn ra trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và thẩm định. Trong khoảng thời gian từ khi chuẩn

H
V
Đ
I
T
I
C
7

bị đến khi bắt đầu dùng thuốc, dung dịch tiêm truyền phải được bảo quản tránh ánh sáng theo các quy trình chuẩn tại đơn vị sử dụng thuốc.

Không có tương kỵ nào được ghi nhận giữa Spevigo và bộ dây truyền làm từ polyvinylchlorid (PVC), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polybutadien và polyurethan (PUR), và các màng lọc trong bao gồm polyethersulfon (PES, trung tính và tích điện dương) và polyamid tích điện dương (PA).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng với Spevigo hoặc với bất kỳ tá dược nào (xem mục **THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Truy xuất nguồn gốc

Để cải thiện khả năng truy xuất nguồn gốc của các sản phẩm thuốc sinh học, tên thương mại và số lô của sản phẩm được sử dụng phải được ghi rõ trong hồ sơ bệnh án.

Nhiễm trùng

Spevigo có thể làm tăng nguy cơ nhiễm trùng (xem mục **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**).

Ở những bệnh nhân mắc các nhiễm trùng mạn tính hoặc có tiền sử nhiễm trùng tái phát, nên cân nhắc các nguy cơ tiềm ẩn và lợi ích lâm sàng dự kiến của việc điều trị trước khi kê đơn Spevigo. Không nên bắt đầu điều trị bằng Spevigo ở những bệnh nhân đang mắc bất cứ nhiễm trùng nặng nào trên lâm sàng cho đến khi tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát hoặc được điều trị đầy đủ. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để được tư vấn y tế nếu gặp các dấu hiệu hoặc triệu chứng nhiễm trùng quan trọng trên lâm sàng xảy ra sau khi điều trị bằng Spevigo.

Đánh giá về lao trước khi điều trị

Bệnh nhân nên được đánh giá có bị nhiễm lao hay không trước khi bắt đầu điều trị với Spevigo. Không nên dùng Spevigo cho bệnh nhân đang bị nhiễm lao. Nên cân nhắc điều trị lao trước khi bắt đầu dùng Spevigo ở những bệnh nhân mắc lao tiềm ẩn hoặc có tiền sử mắc lao mà không thể xác nhận đã thực hiện đầy đủ liệu trình điều trị. Sau khi điều trị bằng Spevigo, bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh lao tiến triển.

Quá mẫn và các phản ứng liên quan đến truyền thuốc

Các phản ứng quá mẫn và liên quan đến tiêm truyền có thể xảy ra với các kháng thể đơn dòng như Spevigo. Quá mẫn có thể bao gồm các phản ứng tức thì như sốc phản vệ và phản ứng chậm như phản ứng thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS). Phản ứng quá mẫn tức thì, bao gồm phản ứng phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng Spevigo (xem mục **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC**).

Nếu bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu sốc phản vệ hoặc quá mẫn nghiêm trọng khác, nên ngừng sử dụng Spevigo ngay và bắt đầu các biện pháp điều trị thích hợp (xem mục **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**).

Spevigo dung dịch pha tiêm truyền để điều trị đợt bùng phát GPP

Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng quá mẫn trong một quá trình truyền tĩnh mạch hoặc những phản ứng khác liên quan đến truyền dịch ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, nên ngừng sử dụng Spevigo và cân nhắc biện pháp điều trị thích hợp (ví dụ: thuốc kháng histamin toàn thân và/hoặc corticosteroid). Sau khi hết phản ứng, có thể bắt đầu truyền lại với tốc độ truyền chậm hơn rồi tăng dần để hoàn thành việc truyền thuốc (xem mục **LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG**).

Tiêm chủng

Chưa có nghiên cứu cụ thể nào được thực hiện ở những bệnh nhân mới được tiêm vaccin virus sống hoặc vi khuẩn sống. Khoảng cách giữa các lần tiêm chủng vaccin sống và bắt đầu điều trị bằng Spevigo nên ít nhất là 4 tuần. Không nên tiêm vaccin sống trong ít nhất 16 tuần sau khi điều trị bằng Spevigo.

Bệnh lý thần kinh ngoại biên

Hiện chưa rõ khả năng gây bệnh thần kinh ngoại biên của Spevigo. Các trường hợp bệnh lý thần kinh ngoại biên đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với spesolimab. Các bác sĩ nên cảnh giác với các triệu chứng có khả năng là dấu hiệu của bệnh lý thần kinh ngoại biên mới khởi phát.

Tá được

Spevigo chứa polysorbate 20.

Thuốc này chứa 3 mg polysorbate 20 trong mỗi lọ 7.5 mL. Polysorbate có thể gây ra các phản ứng dị ứng.

Spevigo chứa natri.

Thuốc này chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, có thể coi là 'không chứa natri'.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về việc sử dụng spesolimab ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu tiền lâm sàng sử dụng kháng thể đơn dòng kháng IL36R đặc hiệu thay thế trên chuột không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản (xem phần **ĐỘC TÍNH**). Để phòng ngừa, nên tránh sử dụng Spevigo trong thai kỳ, trừ khi lợi ích lâm sàng mong đợi vượt trội hơn nguy cơ.

Phụ nữ cho con bú

Hiện chưa rõ spesolimab có được bài tiết qua sữa mẹ hay không. Không có dữ liệu về ảnh hưởng của thuốc đến trẻ bú mẹ hoặc ảnh hưởng đến việc tiết sữa. Spesolimab là kháng thể đơn dòng và được dự đoán có mặt trong sữa mẹ. Không thể loại trừ nguy cơ đối với trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Đưa ra quyết định ngừng cho con bú hoặc ngừng điều trị bằng Spevigo cần cân nhắc lợi ích của việc duy trì cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

Hiện chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của spesolimab trên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu tiền lâm sàng ở chuột sử dụng kháng thể đơn dòng kháng IL36R đặc hiệu, thay thế trên chuột, không cho thấy các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp trên khả năng sinh sản do đối kháng với IL36R.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Spevigo không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Chưa có các nghiên cứu về tương tác được thực hiện. Ở những bệnh nhân GPP, spesolimab không được dự kiến sẽ gây ra tương tác cytokine qua trung gian CYP như một tác nhân gây bệnh.

Không nên sử dụng vaccin sống đồng thời với Spevigo (xem mục **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**).

Tương kỵ của thuốc

Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác.

Không có sự tương kỵ nào được ghi nhận giữa Spevigo và bộ dây truyền làm từ polyvinylchlorid (PVC), polyetylen (PE), polypropylen (PP), polybutadien và polyurethan (PUR), và các màng lọc trong bao gồm polyethersulfon (PES, trung tính và tích điện dương) và polyamid tích điện dương (PA).

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Tóm tắt dữ liệu về độ an toàn

Spevigo đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng bao gồm 183 bệnh nhân mắc GPP. Dữ liệu về độ an toàn được cung cấp dưới đây dựa trên hai thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng với giả dược so sánh phương pháp điều trị bằng Spevigo với giả dược (Effisayil 1 và Efisayil 2) trên những bệnh nhân mắc bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân và bảy thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược dùng Spevigo để điều trị các bệnh khác cũng như các nghiên cứu nhãn mở dài hạn và kinh nghiệm sau lưu hành sản phẩm. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các phản ứng bất lợi thường gặp nhất liên quan đến Spevigo được báo cáo là nhiễm trùng.

Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Phân nhóm tần suất:

phổ biến	≥ 1/10
thường gặp	≥ 1/100 - < 1/10
ít gặp	≥ 1/1,000 - < 1/100
hiếm gặp	≥ 1/10,000 - < 1/1,000
rất hiếm gặp	< 1/10,000
không rõ	không ước tính được từ dữ liệu hiện có

Ghi chú: Phân nhóm tần suất ở bảng trên dựa trên Hướng dẫn viết Thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm của châu Âu (Tháng 9 năm 2009)

Bảng 1: Các phản ứng bất lợi và tần suất tương ứng theo hướng dẫn viết Thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm của châu Âu

Phân nhóm cơ quan theo MedDRA Nhóm thuật ngữ	Các phản ứng bất lợi của Spevigo	Tần suất theo hướng dẫn SmPC của EU
---	----------------------------------	-------------------------------------

Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm trùng đường niệu Nhiễm trùng đường hô hấp trên	Thường gặp Rất thường gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn ^a	Không rõ
Rối loạn da và các mô dưới da	Ngứa	Thường gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	Phản ứng tại vị trí truyền Mệt mỏi	Rất thường gặp ^b Thường gặp

^ađược thu thập từ các thử nghiệm nhãn mở dài hạn và kinh nghiệm sau khi lưu hành sản phẩm.

^bKhông ghi nhận trong thử nghiệm Effisayil 1

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Nhiễm trùng

Trong thử nghiệm lâm sàng Effisayil 1 thời gian 1 tuần có đối chứng giả dược, nhiễm trùng đã được ghi nhận trên 17,1% bệnh nhân điều trị bằng Spevigo so với 5,6% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Trong thử nghiệm Effisayil 1, nhiễm trùng nghiêm trọng (nhiễm trùng tiết niệu) đã được báo cáo ở 1 bệnh nhân (2,9 %) trong nhóm dùng Spevigo và không có bệnh nhân nào trong nhóm dùng giả dược. Nhiễm trùng được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng với spesolimab thường ở mức độ nhẹ đến trung bình và không có kiểu hình rõ ràng về mầm bệnh hoặc loại nhiễm trùng.

Quá mẫn

Quá mẫn bao gồm các phản ứng quá mẫn toàn thân tức thì, bao gồm phản ứng phản vệ. Các phản ứng quá mẫn toàn thân tức thì đã được báo cáo trong các thử nghiệm nhãn mở dài hạn và sau khi lưu hành sản phẩm.

Các phản ứng tại vị trí truyền thuốc

Phản ứng tại chỗ tiêm bao gồm ban đỏ, sưng tấy, đau, chai cứng, nóng, bong tróc, sần, ngứa, phát ban và nổi mề đay tại vị trí truyền thuốc. Phản ứng tại vị trí truyền thuốc thường ở mức độ nhẹ đến trung bình.

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu sẵn có trên thanh thiếu niên còn hạn chế. Không có mối lo ngại mới nào về an toàn được xác định dựa trên số lượng hạn chế bệnh nhân thanh thiếu niên được điều trị.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU

Không có kinh nghiệm lâm sàng về quá liều Spevigo.

Liều cao nhất của Spevigo được dùng trong các thử nghiệm lâm sàng là 1200 mg dùng đường tĩnh mạch. Các biến cố bất lợi được quan sát thấy ở những đối tượng dùng liều đơn hoặc liều lặp lại lên đến 1200 mg phù hợp với dữ liệu về độ an toàn đã biết của Spevigo.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được theo dõi mọi dấu hiệu hoặc triệu chứng của các phản ứng bất lợi và tiến hành điều trị triệu chứng thích hợp.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm được điều trị: Ức chế miễn dịch, các chất ức chế Interleukin

Mã ATC: L04AC22

Cơ chế tác dụng:

Spesolimab là kháng thể đơn dòng kháng immunoglobulin G1 (IgG1) nhân tính hóa ngăn chặn tín hiệu của thụ thể interleukin 36 (IL36R) ở người. Spesolimab gắn với IL36R ngăn chặn sự kích hoạt tiếp theo của IL36R thông qua các phối tử của nó (IL36 α , β và γ) và kích hoạt xuôi dòng các con đường tiền viêm và tiền xơ. Các nghiên cứu về gen ở người đã thiết lập mối liên hệ chặt chẽ giữa tín hiệu IL36R và tình trạng viêm ở da.

Sau khi điều trị bằng Spevigo dùng đường tĩnh mạch ở bệnh nhân mắc GPP, nồng độ protein phản ứng C (CRP), interleukin (IL)-6, các cytokin qua trung gian tế bào T (Th1/Th17), các marker viêm qua trung gian tế bào keratin, chất trung gian bạch cầu trung tính và các cytokin tiền viêm giảm được ghi nhận trong huyết thanh và da ở Tuần 1 so với trước điều trị và có liên quan đến việc giảm mức độ nghiêm trọng trên lâm sàng. Việc giảm các marker sinh học này rõ rệt hơn ở lần đo cuối vào Tuần 8 của thử nghiệm Effisayil 1.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Mô hình dược động học quần thể được xây dựng dựa trên dữ liệu thu thập được từ các đối tượng khỏe mạnh, bệnh nhân mắc GPP và bệnh nhân mắc các bệnh khác. Sau một liều duy nhất 900 mg truyền tĩnh mạch, AUC_{0-∞} (khoảng tin cậy 95%) và C_{max} (khoảng tin cậy 95%) tương ứng ước tính theo mô hình dược động học quần thể ở bệnh nhân GPP âm tính với ADA điển hình là 4750 (4510, 4970) $\mu\text{g} \cdot \text{ngày/mL}$ và 238 (218, 256) $\mu\text{g/mL}$.

Phân bố

Dựa trên phân tích dược động học quần thể, thể tích phân bố điển hình ở trạng thái ổn định là 6,4 L.

Sinh chuyển hóa

Con đường chuyển hóa của spesolimab chưa được mô tả. Là kháng thể đơn dòng IgG1 được nhân tính hóa, spesolimab dự kiến sẽ bị phân hủy thành các peptid nhỏ và axit amin thông qua con đường dị hóa theo cách tương tự như IgG nội sinh.

Thải trừ

Trong khoảng liều tuyến tính (0,3 đến 20 mg/kg), dựa trên mô hình dược động học quần thể, độ thanh thải spesolimab (khoảng tin cậy 95%) ở bệnh nhân GPP điển hình không có ADA, cân nặng 70 kg là 0,184 (0,175; 0,194) L/ngày. Thời gian bán hủy pha cuối là 25,5 (24,4 ; 26,3) ngày.

Tuyến tính/không tuyến tính

Sau khi tiêm tĩnh mạch, spesolimab thể hiện dược động học tuyến tính với sự gia tăng tỷ lệ thuận với liều lượng sử dụng trên phạm vi liều đơn từ 0,3 đến 20 mg/kg. Cả hai độ thanh thải (CL) và thời gian bán hủy pha cuối không phụ thuộc liều dùng.

Dược động học trên các quần thể đặc biệt

Người cao tuổi/ Giới tính/ Chủng tộc

Dựa trên các phân tích dược động học quần thể, tuổi, giới tính và chủng tộc không ảnh hưởng đến dược động học của spesolimab.

Suy giảm chức năng gan và thận

Là một kháng thể đơn dòng, spesolimab được dự đoán sẽ không bị đào thải qua gan hoặc thận. Chưa có thử nghiệm chính thức nào về ảnh hưởng của suy gan hoặc suy thận đến dược động học của spesolimab được thực hiện.

Phân tích dược động học quần thể không xác định suy gan nhẹ hoặc suy thận nhẹ hoặc trung bình có ảnh hưởng đến mức độ phơi nhiễm toàn thân của spesolimab.

Trọng lượng cơ thể

Nồng độ spesolimab tăng ở những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể thấp hơn và giảm ở những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể cao hơn.

Spesolimab chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân có cân nặng trên 164 kg mắc GPP.

Dựa trên mô hình dược động học và mô phỏng, việc tăng phơi nhiễm ở những bệnh nhân có cân nặng thấp hơn tới 30 kg được dự kiến là sẽ không có ý nghĩa lâm sàng (xem mục **Liều dùng**).

Quần thể bệnh nhi

Dược động học của spesolimab trên bệnh nhi dưới 12 tuổi chưa được nghiên cứu.

Dược động học huyết tương của spesolimab được quan sát thấy ở thanh thiếu niên nhất quán với dược động học được quan sát thấy ở người lớn. Không có bằng chứng về sự khác biệt trong mối quan hệ phơi nhiễm- đáp ứng ở thanh thiếu niên so với người lớn.

Tương tác Thuốc - Thuốc (các nghiên cứu)

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc chính thức nào được tiến hành với spesolimab.

HIỆU QUẢ LÂM SÀNG VÀ ĐỘ AN TOÀN

Nghiên cứu Efisayil 1 (1368.13)

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Effisayil 1) đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của Spevigo trên bệnh nhân người lớn có cơn bùng phát bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân (GPP), theo chẩn đoán của Mạng lưới chuyên gia bệnh vẩy nến hiếm và nặng ở châu Âu (ERASPEN), không phụ thuộc vào trạng thái đột biến IL36RN. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên nếu họ có đợt bùng phát GPP ở mức độ từ trung bình đến nặng, được xác định bởi tổng điểm Đánh giá của bác sĩ toàn cầu về bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân (GPPGA) (trong khoảng từ 0 [sạch] đến 4 [nặng]) ít nhất 3 (trung bình), có mụn mủ mới (mụn mủ mới xuất hiện hoặc xấu đi), điểm phụ mụn mủ GPPGA ít nhất là 2 (nhẹ) và ít nhất 5% diện tích bề mặt cơ thể (BSA) được bao phủ bởi ban đỏ và có mụn mủ. Bệnh nhân được yêu cầu ngừng điều trị toàn thân và tại chỗ cho GPP trước khi dùng thuốc nghiên cứu.

Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu là tỷ lệ bệnh nhân có điểm phụ về mụn mủ GPPGA bằng 0 (không có mụn mủ nhìn thấy được) ở Tuần 1 sau khi điều trị. Tiêu chí đánh giá phụ then chốt của nghiên cứu là tỷ lệ bệnh nhân có tổng điểm GPPGA là 0 hoặc 1 (da sạch hoặc gần như sạch) ở Tuần 1. Tiêu chí phụ bổ sung ở Tuần 4 là tỷ lệ bệnh nhân giảm 75% vùng có vẩy nến và Chỉ số mức độ nghiêm trọng và diện tích vẩy nến đối với bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân (GPPASI 75) và các kết quả do bệnh nhân báo cáo bao gồm sự thay đổi so với trước điều trị về điểm số Thang điểm Tương tự Hình ảnh Đau (VAS), thay đổi so với trước điều trị về điểm số Thang điểm Triệu chứng Bệnh vẩy nến (PSS) và thay đổi so với trước điều trị về điểm đánh giá mệt mỏi của điều trị bệnh mạn tính (FACIT).

Tổng cộng có 53 bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên (2:1) dùng một liều duy nhất tiêm tĩnh mạch 900 mg Spevigo (n= 35) hoặc giả dược (n=18). Bệnh nhân ở cả hai nhóm điều trị vẫn có các

triệu chứng bùng phát ở Tuần 1 đều đủ điều kiện dùng một liều đơn Spevigo 900 mg nhân mở, tiêm tĩnh mạch, kết quả là 12 bệnh nhân (34%) trong nhóm dùng Spevigo nhận liều Spevigo thứ hai và 15 bệnh nhân (83%) ở nhóm giả dược dùng một liều Spevigo vào Ngày thứ 8. Ngoài ra, 6 bệnh nhân (4 ở nhóm dùng Spevigo; 2 ở nhóm dùng giả dược) được điều trị cấp cứu bằng một liều đơn Spevigo tiêm tĩnh mạch 900 mg để điều trị cơn bùng phát lại tái phát sau Ngày thứ 8.

Quần thể nghiên cứu bao gồm 32% nam giới và 68% nữ giới. Tuổi trung bình là 43 (dao động từ 21 đến 69) tuổi; 55% bệnh nhân là người châu Á và 45% là người da trắng. Hầu hết các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều có điểm phụ về mụn mủ GPPGA là 3 (43%) hoặc 4 (36%) và bệnh nhân có tổng điểm GPPGA là 3 (81%) hoặc 4 (19%). 24,5% bệnh nhân trước đó đã được điều trị bằng liệu pháp sinh học cho bệnh GPP.

Ở Tuần 1, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bệnh nhân đạt được điểm phụ về mụn mủ GPPGA là 0 (không nhìn thấy mụn mủ) và tổng điểm GPPGA là 0 hoặc 1 (da sạch hoặc gần như sạch) ở nhóm dùng Spevigo so với nhóm dùng giả dược (xem Bảng 2).

Bảng 2: Điểm phụ về mụn mủ GPPGA và Tổng điểm GPPGA ở Tuần 1 (Effisayil 1)

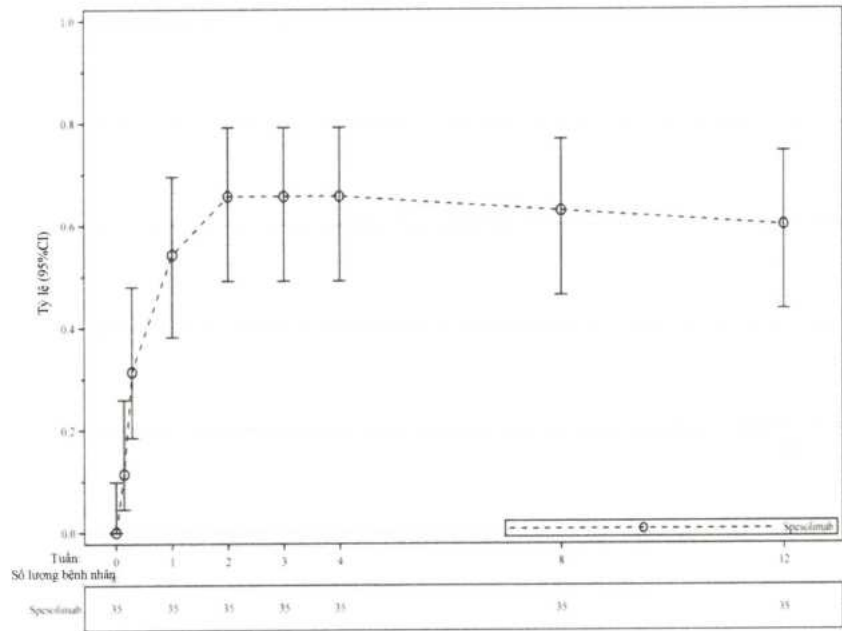
	Giả dược	Spevigo 900mg iv
Số bệnh nhân được phân tích	18	35
Bệnh nhân đạt điểm phụ về mụn mủ GPPGA là 0, n (%)	1 (5,6)	19 (54,3)
Sự khác biệt về nguy cơ so với nhóm dùng giả dược, % (khoảng tin cậy 95%)	48,7 (21,5 ; 67,2)	
Giá trị p*	0,0004	
Bệnh nhân đạt được tổng điểm GPPGA là 0 hoặc 1, n (%)	2 (11,1)	15 (42,9)
Sự khác biệt về nguy cơ so với nhóm dùng giả dược, % (khoảng tin cậy 95%)	31,7 (2,2 ; 52,7)	
Giá trị p*	0,0118	

GPPGA = Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (Đánh giá của bác sĩ toàn cầu về bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân); iv = đường tĩnh mạch

*Giá trị p một bên

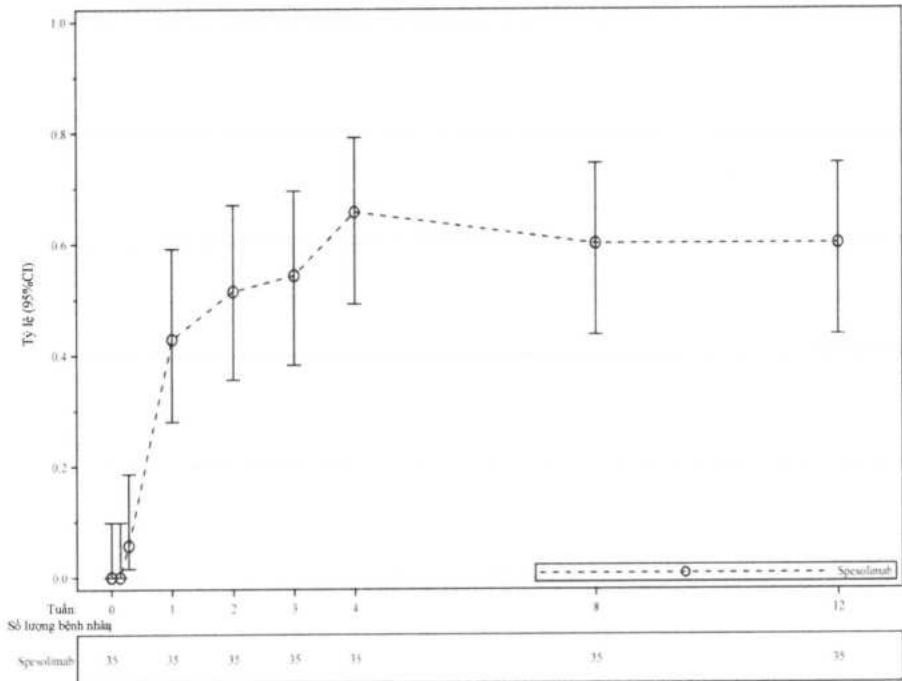
Ở những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng Spevigo, tình trạng sạch mụn mủ (điểm phụ mụn mủ GPPGA bằng 0) đạt được sớm nhất là một ngày sau khi điều trị ở 11,4% (4/35) bệnh nhân. Tác dụng của tối đa hai liều Spevigo đối với điểm phụ về mụn mủ GPPGA và tổng điểm GPPGA được duy trì cho đến Tuần 12 (xem Hình 1 và 2).

Hình 1: Tỷ lệ bệnh nhân có Điểm phụ mụn mủ GPPGA bằng 0 theo thời gian (Effisayil 1)



GPPGA = Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (Đánh giá của bác sĩ toàn cầu về bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân)

Hình 2 Tỷ lệ bệnh nhân có tổng điểm GPPGA là 0 hoặc 1 theo thời gian (Effisayil 1)



GPPGA = Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (Đánh giá của bác sĩ toàn cầu về bệnh vẩy nến mụn mủ toàn thân)

Kết quả của các tiêu chí đánh giá chính và tiêu chí phụ thống nhất giữa các nhóm nhỏ bao gồm giới tính, tuổi tác, chủng tộc, điểm phụ về mụn mủ GPPGA trước điều trị, tổng điểm GPPGA trước điều trị, tình trạng đợt biến trong IL36RN và bất kể liệu pháp điều trị GPP nào bệnh nhân đã nhận được trước khi phân nhóm ngẫu nhiên.

Ở Tuần thứ 4, 16 bệnh nhân (46%) được phân nhóm ngẫu nhiên điều trị bằng Spevigo đã đạt được GPPASI 75.

Ở những bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào nhóm dùng Spevigo, sự cải thiện về điểm số VAS đau, điểm PSS (đo các triệu chứng đau, đỏ, ngứa và nóng rát) và điểm Mệt mỏi FACIT đã được quan sát thấy ở Tuần thứ 4 (thay đổi trung bình so với ban đầu: -22,45; -2,00 và 3,00; tương ứng cho điểm đau VAS, điểm PSS và điểm Mệt mỏi FACIT).

Khả năng sinh miễn dịch

Tương tự các protein điều trị, thuốc này có khả năng sinh miễn dịch. Việc phát hiện sự hình thành kháng thể phụ thuộc nhiều vào độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm.

Ở những bệnh nhân mắc GPP được điều trị bằng spesolimab trong thử nghiệm Effisayil 1, các kháng thể kháng thuốc (ADA) được hình thành với thời gian xuất hiện trung bình là 2,3 tuần. Sau khi dùng spesolimab 900 mg đường truyền tĩnh mạch, 24% bệnh nhân có hiệu giá ADA tối đa lớn hơn 4000 và dương tính với kháng thể trung hòa (Nab) vào cuối thử nghiệm (Tuần 12 đến 17).

Trong nghiên cứu Effisayil 1, spesolimab truyền tĩnh mạch, nữ giới dường như có phản ứng sinh miễn dịch cao hơn; tỷ lệ bệnh nhân có hiệu giá ADA lớn hơn 4000 lần lượt là 30% ở nữ và 12% ở nam.

Ở một số bệnh nhân có giá trị hiệu giá ADA lớn hơn 4000, nồng độ spesolimab trong huyết tương giảm mà không có ảnh hưởng rõ rệt đến được động học ở hiệu giá ADA dưới 4000. Với sự có mặt của ADA, hiệu quả đã được ghi nhận khi điều trị lại các đợt bùng phát tiếp theo bằng Spevigo trong một thử nghiệm nhãn mở mở rộng.

Không có mối tương quan rõ ràng giữa sự có mặt của ADA với spesolimab và các phản ứng quá mẫn.

ĐỘC TÍNH

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với người.

Các nghiên cứu về độc tính liều lặp lại được tiến hành ở chuột bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng kháng IL36R đặc hiệu cho chuột bằng cách tiêm tĩnh mạch hai lần mỗi tuần trong 26 tuần với liều (50 mg/kg) cao gấp 5 lần so với liều có tác dụng bảo vệ trong thử nghiệm trên mô hình viêm ruột kết ở chuột. Không có thay đổi bất lợi nào về trọng lượng cơ thể, lượng thức ăn tiêu thụ hoặc các quan sát trên lâm sàng được ghi nhận ở mức liều này. Không ghi nhận tác dụng phụ nào trên các thông số bệnh lý lâm sàng bao gồm huyết học, kiểu hình miễn dịch, hóa học lâm sàng và mô bệnh học, bao gồm các mô bạch huyết.

Khả năng liên kết đặc hiệu của spesolimab với các mô của người đã được đánh giá trong một nghiên cứu về phản ứng chéo của mô. Không có sự liên kết mô không được dự kiến trước được ghi nhận.

Độc tính phát triển và độc tính sinh sản

Các nghiên cứu tiền lâm sàng được tiến hành trên chuột sử dụng kháng thể thay thế hướng IL-36R không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với việc mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi hoặc khả năng sinh sản, ở liều tiêm tĩnh mạch lên đến 50 mg/kg hai lần mỗi tuần.

Độc tính trên gen

Các nghiên cứu về độc tính trên gen chưa được thực hiện với spesolimab.

Khả năng sinh ung thư

Các nghiên cứu về khả năng sinh ung thư và đột biến gen chưa được thực hiện với spesolimab.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp x 2 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C). Không để đông đá. Bảo quản trong bao bì đóng gói nguyên vẹn để tránh ánh sáng.

Trước khi sử dụng, lọ thuốc chưa mở, để nguyên trong bao bì gốc tránh ánh sáng, có thể bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C trong tối đa 24 giờ.

Điều kiện bảo quản sau khi mở nắp và pha loãng thuốc, xin xem thêm ở mục **HẠN DÙNG**.

HẠN DÙNG

Lọ chưa mở nắp

36 tháng.

Sau khi mở nắp

Về mặt vi sinh, khi đã mở, thuốc phải được pha loãng và truyền ngay.

Sau khi pha chế dịch truyền

Sự ổn định về mặt hóa học và vật lý khi sử dụng của dung dịch pha loãng đã được chứng minh trong vòng 24 giờ ở 2°C - 30°C, cộng thêm thời gian truyền trong 3 giờ.

Theo quan điểm vi sinh, dịch truyền pha loãng nên được sử dụng ngay. Nếu không được sử dụng ngay, việc sử dụng trong điều kiện bảo quản nói trên thuộc về trách nhiệm của người sử dụng và thông thường không được quá 24 giờ ở 2°C - 8°C, trừ khi quá trình pha loãng diễn ra trong điều kiện vô trùng được kiểm soát và thẩm định.

Trong khoảng thời gian từ khi chuẩn bị đến khi bắt đầu dùng, dung dịch tiêm truyền phải được bảo quản tránh ánh sáng theo các quy trình tiêu chuẩn ở địa phương.

TIÊU CHUẨN

Tiêu chuẩn cơ sở.

Cơ sở sản xuất:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Birkendorfer Straße 65 88397 Biberach an der Riß, Germany (Đức)

SpeInj_0174-07_21012025