

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr}**Spevigo**[®]

Spésolimab pour injection

Concentré de solution pour perfusion intraveineuse

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

Inhibiteur de l'interleukine-36

Code ATC : L04AC22

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée
5180 South Service Road
Burlington (Ontario)
L7L 5H4
www.boehringer-ingelheim.ca

Date de l'autorisation
initiale :
22 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267362

BICL #0174-01

Spevigo[®] est une marque déposée de Boehringer Ingelheim International GmbH, utilisée sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants (<18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (≥65 ans).....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent	8
7.1.3 Enfants (<18 ans)	8
7.1.4 Personnes âgées (≥65 ans).....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	11
9.4 Interactions médicament-médicament	11
9.5 Interactions médicament-aliment	11
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	11
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire	11

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
10.1	Mode d'action.....	11
10.2	Pharmacodynamie	12
10.3	Pharmacocinétique.....	12
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	13
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		14
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	14
14.1	Essais cliniques par indication	14
	Traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé.....	14
14.3	Immunogénicité.....	16
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		19

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Spevigo (spésolimab pour injection) est indiqué pour le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les patients adultes.

1.1 Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Spevigo n'ont pas été démontrées chez les enfants de moins de 18 ans. On ne dispose d'aucune donnée pour cette population.

1.2 Personnes âgées (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Il y a peu de données concernant les patients de 65 ans et plus.

2 CONTRE-INDICATIONS

Spevigo est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité grave ou potentiellement mortelle au produit, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par Spevigo doit être instauré par des médecins expérimentés dans la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires de la peau.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de Spevigo est une dose unique de 900 mg (2 fioles de 450 mg/7,5 mL) administrée en perfusion intraveineuse. Si les symptômes de poussée persistent, une dose supplémentaire de 900 mg peut être administrée une semaine après la dose initiale.

Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Spevigo n'ont pas été démontrées chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée pour cette population.

Personnes âgées (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. On dispose de peu de données concernant les patients de 65 ans et plus.

Atteinte rénale ou hépatique

Spevigo n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Ces affections ne devraient

généralement pas avoir d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux, et aucun ajustement de la dose n'est jugé nécessaire.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Directives de dilution

Spevigo doit être dilué avant son administration.

Inspecter visuellement le contenu de la fiole avant l'administration du produit. Spevigo est une solution incolore ou jaune-brun pâle, limpide ou légèrement opalescente. Jeter la fiole si la solution est trouble ou décolorée ou si elle contient des particules colorées ou de grande taille.

Préparation

- Préparer la solution pour perfusion en utilisant une technique d'asepsie.
- Prélever et jeter 15 mL de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % d'un contenant de 100 mL.
- Y substituer lentement 15 mL de solution pour perfusion Spevigo (contenu entier de deux fioles de 450 mg/7,5 mL).
- Mélanger doucement avant l'administration.
- Une fois diluée, la solution pour perfusion Spevigo doit être utilisée immédiatement.

Spevigo est présenté en fioles à usage unique et ne contient aucun agent de conservation.

4.4 Administration

- Ne pas mélanger Spevigo avec d'autres produits médicinaux.
- Administrer Spevigo en perfusion intraveineuse continue pendant 90 minutes au moyen d'une tubulure dotée d'un filtre intégré, stérile, apyrogène et à faible liaison protéique (pores de 0,2 micron).
- Si l'on doit ralentir ou suspendre la perfusion, la durée totale de la perfusion (y compris le temps d'arrêt) ne doit pas dépasser 180 minutes (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Une tubulure de perfusion intraveineuse déjà en place peut servir à administrer Spevigo. La tubulure doit être rincée avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % avant la perfusion et à la fin de celle-ci. Aucune autre perfusion ne doit être administrée en parallèle par le même accès intraveineux.
- Aucune incompatibilité n'a été observée entre Spevigo et les dispositifs de perfusion composés de polychlorure de vinyle (PVC), de polyéthylène (PE), de polypropylène (PP), de polybutadiène ou de polyuréthane (PUR), ni entre Spevigo et les membranes des filtres intégrés composées de polyéthersulfone (PES) neutre ou chargé positivement ou de polyamide (PA) chargé positivement.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'expérience clinique liée au surdosage de Spevigo.

La plus forte dose de Spevigo administrée lors des essais cliniques était de 1 200 mg. Les

manifestations indésirables observées chez les sujets recevant des doses uniques ou répétées allant jusqu'à 1 200 mg concordent avec le profil d'innocuité connu de Spevigo.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter tout signe ou symptôme de réaction indésirable et, le cas échéant, d'instaurer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Concentré de solution pour perfusion 450 mg/7,5 mL (60 mg/mL)	Chlorhydrate d'arginine, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour injection

Spevigo est présenté dans une fiole de verre transparent de 10 mL munie d'un bouchon de caoutchouc avec revêtement. La fiole contient 7,5 mL de concentré de solution pour perfusion. Chaque emballage contient deux fioles.

Le bouchon de la fiole n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

Excipients

Ce médicament est essentiellement « sans sodium » puisqu'il contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 900 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On ne dispose que de données limitées concernant l'innocuité d'un traitement répété par spésolimab pour traiter une nouvelle poussée subséquente.

Traçabilité

Pour améliorer la traçabilité des produits médicinaux biologiques, il faut indiquer clairement dans le dossier du patient le nom commercial et le numéro de lot du produit administré.

Infections

Spevigo peut accroître le risque d'infection. Des taux plus élevés d'infections telles que les infections urinaires et les infections des voies respiratoires supérieures ont été notés chez des patients traités par Spevigo comparativement à des patients sous placebo (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infection récurrente, il convient de soulever les risques et les bienfaits cliniques attendus du traitement avant de prescrire Spevigo. Chez les patients présentant une infection active d'importance clinique, l'instauration du traitement par Spevigo doit être différée jusqu'à ce que l'infection se résorbe ou soit traitée adéquatement. Les patients doivent être invités à consulter un médecin s'ils viennent à présenter des signes ou des symptômes d'infection d'importance clinique après le traitement par Spevigo.

Dépistage de la tuberculose avant l'instauration du traitement

Les patients doivent se soumettre à un test de dépistage de la tuberculose (TB) avant d'amorcer le traitement par Spevigo. Spevigo ne doit pas être administré aux patients atteints d'une TB active.

On doit envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant d'instaurer un traitement par Spevigo chez les patients présentant une TB latente ou des antécédents de TB lorsqu'il n'est pas possible de confirmer s'ils ont reçu un traitement approprié. Après le traitement par Spevigo, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler tout signe ou symptôme de TB active.

Réactions d'hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion peuvent survenir après l'administration d'anticorps monoclonaux comme Spevigo. L'hypersensibilité peut notamment prendre la forme de réactions immédiates telles que l'anaphylaxie ou de réactions tardives telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

Si un patient manifeste des signes d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité grave, il faut interrompre immédiatement l'administration de Spevigo et instaurer un traitement approprié (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

En cas de réactions légères ou modérées liées à la perfusion, il faut également interrompre l'administration de Spevigo et envisager un traitement médical approprié (par exemple, l'administration d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes systémiques). Une fois la réaction passée, la perfusion peut reprendre à un débit plus lent, qui sera augmenté progressivement pour terminer l'administration de la dose prévue (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Immunisations

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des patients ayant récemment reçu des vaccins vivants viraux ou bactériens. Il faut éviter l'administration concomitante de vaccins vivants et

de Spevigo. L'intervalle entre l'administration de vaccins vivants et le début du traitement par Spevigo doit être d'au moins 4 semaines. De plus, l'administration de vaccins vivants doit être différée d'au moins 16 semaines après le traitement par Spevigo.

Neurologique

Neuropathie périphérique

Le risque de neuropathie périphérique n'a pas été établi chez les patients traités par Spevigo. Des cas de neuropathie périphérique ont été signalés lors des essais cliniques sur le spésolimab. Les médecins doivent donc être à l'affût de tout symptôme pouvant évoquer une neuropathie périphérique d'apparition récente.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spevigo a un effet minime, voire nul, sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données relatives aux effets de Spevigo sur la fertilité chez l'humain. Aucune étude non clinique spécifique sur la fertilité n'a été menée avec le spésolimab auprès d'animaux (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On dispose de données limitées sur l'utilisation de Spevigo chez les femmes enceintes. Aucune étude non clinique sur la reproduction animale et la toxicologie développementale n'a été menée avec le spésolimab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il est connu que l'immunoglobuline IgG humaine traverse la barrière placentaire humaine. Par mesure de précaution, il est recommandé d'éviter l'utilisation de Spevigo pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si Spevigo est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il n'existe pas de données relatives aux effets sur le nourrisson allaité ou sur la production de lait. Le spésolimab est un anticorps monoclonal, et l'on s'attend à le retrouver dans le lait maternel chez l'humain. Le risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être écarté.

7.1.3 Enfants (<18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de Spevigo n'ont pas été démontrées chez les enfants. On ne dispose d'aucune donnée pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées (≥65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. On dispose de peu de données concernant les patients de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les infections étaient les effets indésirables associés le plus fréquemment à Spevigo. Au cours de la période d'une semaine contrôlée par placebo de l'essai EFFISAYIL 1, des infections ont été signalées chez 17,1 % des patients ayant reçu Spevigo comparativement à 5,6 % des patients ayant reçu le placebo. Une infection grave (infection urinaire) a été signalée chez un patient (2,9 %) du groupe Spevigo; aucun cas de cette nature n'a été signalé dans le groupe placebo. Les infections observées au cours des essais cliniques sur le spésolimab ont été généralement légères ou modérées et aucune tendance claire n'a pu être dégagée sur les agents pathogènes en cause ou les types d'infection.

Dans le cadre de l'essai EFFISAYIL-1, la tolérabilité locale a été évaluée après les perfusions au jour 1 et au jour 8 en fonction de 6 symptômes (enflure, induration, chaleur, rougeur, douleur, autre) et de 3 degrés d'intensité (légère, modérée, grave). Dans le groupe placebo, 1 patient (5,6 %) a présenté des symptômes (chaleur d'intensité modérée) au jour 1 et aucun patient n'a présenté de symptômes au jour 8. Dans le groupe Spevigo, 6 patients (17,1 %) ont présenté des symptômes d'intensité légère à modérée au jour 1 et aucun patient n'a présenté de symptômes au jour 8. Aucun symptôme grave n'a été signalé dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Spevigo a été évalué dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo (EFFISAYIL 1) visant à comparer une dose intraveineuse unique de 900 mg de Spevigo (n=35) à un placebo (n=18) chez des patients atteints de PPG présentant une poussée aiguë (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Le Tableau 2 résume les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients du groupe Spevigo et plus souvent que chez les patients du groupe placebo après la semaine 1.

Tableau 2 – Certains effets indésirables survenus chez au moins 1 % des patients du groupe Spevigo et plus souvent que chez les patients du groupe placebo après la semaine 1

Effet indésirable	Spevigo n=35 (%)	Placebo n=18 (%)
Asthénie et fatigue	3 (9)	1 (6)
Céphalée	3 (9)	1 (6)
Prurit et prurigo	2 (6)	0
Hématome au site de la perfusion et ecchymose	2 (6)	0
Infection des voies urinaires	2 (6)	0
Bactériémie	1 (3)	0
Bactériurie	1 (3)	0
Cellulite	1 (3)	0
Dermatite herpétiforme et herpès buccal	1 (3)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	1 (3)	0
Dyspnée	1 (3)	0
Œdème oculaire	1 (3)	0
Urticaire	1 (3)	0

Les sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement qui continuaient à présenter des symptômes de poussée à la semaine 1 étaient admissibles à recevoir une dose intraveineuse unique de 900 mg de Spevigo en mode ouvert (deuxième dose et première dose pour les sujets des groupes Spevigo et placebo, respectivement). À la semaine 1, 12 sujets (34 %) et 15 sujets (83 %) des groupes Spevigo et placebo, respectivement, ont reçu un traitement par Spevigo en mode ouvert. Après la semaine 1 et jusqu'à la semaine 12, les sujets dans l'un ou l'autre des groupes de traitement dont la poussée de PPG est réapparue après l'obtention d'une réponse clinique étaient admissibles à recevoir une dose intraveineuse unique de secours de 900 mg de Spevigo en mode ouvert, pour un maximum de trois doses intégrales de Spevigo pendant toute la durée de l'étude. Six sujets ont reçu une dose unique de secours de Spevigo en mode ouvert. Trente-six sujets ont reçu 1 dose de Spevigo, 13 sujets ont reçu 2 doses de Spevigo et 2 sujets ont reçu 3 doses de Spevigo tout au long de l'étude.

Dans le cadre de l'essai Effisayil-1, les effets indésirables additionnels survenus jusqu'à la semaine 12 chez les sujets randomisés pour recevoir 1 dose unique de Spevigo étaient des infections légères à modérées : infection liée au dispositif (3 %), abcès sous-cutané (3 %), furoncle (3 %) et grippe (3 %).

Les autres effets indésirables survenus jusqu'à la semaine 17 chez les sujets ayant reçu une dose unique de Spevigo en mode ouvert à la semaine 1 (deuxième dose et première dose pour les sujets des groupes Spevigo et placebo, respectivement) étaient des infections légères à modérées : otite externe (7 %), candidose vulvovaginale (4 %), infection mycosique vulvovaginale (4 %), tuberculose latente (4 %), diarrhée (11 %) et gastrite (4 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié pendant une période allant jusqu'à 16 semaines chez les sujets ayant reçu une dose unique de secours de Spevigo en mode ouvert de la semaine 1 à la semaine 12 (plage de 1 à 3 doses intégrales).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses.

Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants pendant le traitement par Spevigo (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude formelle sur les interactions médicamenteuses avec Spevigo n'a été menée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le spésolimab est un anticorps monoclonal humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui bloque la voie de signalisation de l'interleukine-36 (IL-36) en se liant au récepteur de l'IL-36 (IL-36R). La liaison du spésolimab au récepteur de l'IL-36 empêche l'activation ultérieure de ce récepteur par les ligands apparentés (IL-36 α , β et γ) de même que l'activation en aval des voies pro-inflammatoire et profibrotique.

Certaines données semblent suggérer un lien entre la signalisation de l'IL-36R et l'inflammation cutanée, mais le mécanisme précis par lequel la diminution de la signalisation de l'IL-36R dans la peau des patients atteints de PPG est liée au traitement n'est pas clair.

10.2 Pharmacodynamie

L'effet pharmacodynamique de Spevigo dans le traitement du PPG n'a pas entièrement été élucidé.

10.3 Pharmacocinétique

Un modèle pharmacocinétique de population a été mis au point à partir de données recueillies auprès de sujets sains, de patients atteints de PPG et de patients atteints d'autres maladies. Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 900 mg de Spevigo, l' $ASC_{0-\infty}$ (IC à 95 %) et la C_{max} (IC à 95 %) estimées au moyen du modèle de pharmacocinétique de population chez un patient type atteint de PPG sans anticorps antimédicament (AAM) étaient respectivement de 4 750 (4 510, 4 970) mcg-jour/mL et de 238 (218, 256) mcg/mL.

Distribution :

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre était généralement de 6,4 L.

Métabolisme :

La voie métabolique empruntée par le spésolimab n'a pas été établie. En tant qu'anticorps monoclonal humanisé de type IgG1, le spésolimab devrait être dégradé en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques de la même façon que les IgG endogènes.

Élimination :

L'ASC du spésolimab a augmenté de façon approximativement proportionnelle à la marge posologique de 0,3 à 20 mg/kg; la clairance (CL) et la demi-vie terminale étant indépendantes de la dose.

À la marge posologique de 0,3 à 20 mg/kg, chez un patient typique atteint de PPG, sans AAM, et pesant 70 kg, la clairance du spésolimab (IC à 95 %) était de 0,184 (0,175, 0,194) L/jour. La demi-vie terminale était de 25,5 (24,4, 26,3) jours.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : La pharmacocinétique du spésolimab n'a pas encore été étudiée chez les enfants.

Âge, sexe et origine ethnique : Selon les analyses pharmacocinétiques de population, l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique du spésolimab.

Insuffisance hépatique ou rénale : En tant qu'anticorps monoclonal, le spésolimab ne devrait pas subir d'élimination hépatique ou rénale. Aucune étude en bonne et due forme n'a abordé l'effet de l'atteinte hépatique ou rénale sur la pharmacocinétique du spésolimab.

Poids corporel : Les concentrations de spésolimab étaient plus faibles chez les sujets au poids corporel élevé. L'impact clinique du poids corporel sur les concentrations plasmatiques du spésolimab n'a pas été établi.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Le concentré stérile de solution pour perfusion Spevigo est présenté en fioles à usage unique et ne contient aucun agent de conservation.

Conserver les fioles au réfrigérateur, dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière, à une température comprise entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Jusqu'à 24 heures avant la perfusion, les fioles non ouvertes peuvent être conservées à la température ambiante (de 15 à 30 °C). Il faut néanmoins les laisser dans leur emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.

Pour connaître les modalités de conservation du produit médicamenteux après sa dilution, voir [12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT](#).

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Une fois diluée, la solution pour perfusion Spevigo doit être utilisée immédiatement. Si la solution n'est pas administrée immédiatement, le produit médicamenteux dilué peut être conservé pendant un maximum de 4 heures à une température entre 2 et 8 °C. Pendant la période comprise entre la préparation et le début de l'administration, la solution pour perfusion diluée doit être protégée de la lumière.

Tout produit médicamenteux non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : spésolimab

Nom chimique : Sans objet. Le spésolimab est une immunoglobuline.

Masse moléculaire : 146 kDa

Formule de structure : Le spésolimab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 dirigé contre le récepteur de l'IL-36. La molécule de spésolimab est composée de deux hétérodimères. Chaque hétérodimère comprend une chaîne lourde (449 acides aminés) et une chaîne légère (215 acides aminés). Les quatre chaînes polypeptidiques de l'anticorps sont liées par des ponts disulfures. Chaque chaîne polypeptidique lourde contient une séquence consensus pour la N-glycosylation.

Propriétés physicochimiques : le spésolimab est une solution incolore ou jaune-brun pâle, limpide ou légèrement opalescente.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé

Tableau 3 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
EFFISAYIL 1 (étude 1368-0013)	Essai à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo chez des adultes présentant des poussées de PPG En mode ouvert après la semaine 1	Dose unique de 900 mg administrée en perfusion intraveineuse, deuxième dose facultative le jour 8 (suivi jusqu'à la semaine 12)	Spevigo : 35 Placebo : 18	43 ans (21 à 69 ans)	Masculin : 32 % Féminin : 68 %

	jusqu'à la semaine 12				
--	--------------------------	--	--	--	--

Un essai à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo (EFFISAYIL 1) a été mené pour évaluer l'efficacité clinique et l'innocuité de Spevigo chez des patients adultes présentant des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG), indépendamment du statut mutationnel du gène IL36RN. Les patients répartis de façon aléatoire devaient présenter une poussée de PPG d'intensité modérée ou grave, caractérisée par un score GPPGA total (*Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* [évaluation globale du psoriasis pustuleux généralisé faite par le médecin]) d'au moins 3 (modéré) (sur une échelle allant de 0 [absence de lésion] à 4 [grave]), des pustules d'apparition récente (nouvelles pustules ou aggravation des pustules existantes), un sous-score de pustulation GPPGA d'au moins 2 (léger) et la présence d'un érythème et de pustules sur au moins 5 % de la surface corporelle (SC). Les patients devaient cesser tout traitement systémique ou topique contre le PPG avant de recevoir le médicament à l'étude.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la proportion de patients obtenant un sous-score de pustulation GPPGA de 0 (aucune pustule visible) à la semaine 1. Le paramètre d'évaluation secondaire clé de l'étude était la proportion de patients obtenant un score GPPGA total de 0 ou 1 (disparition complète ou quasi complète des lésions) à la semaine 1. L'étude comportait un autre paramètre d'évaluation secondaire à la semaine 4, soit la proportion de patients obtenant une réduction du score GPPASI 75 (réduction de 75 % de l'indice PASI [*Psoriasis Area and Severity Index*] pour le psoriasis pustuleux généralisé).

Au total, 53 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une dose unique de 900 mg de Spevigo (n=35) par voie intraveineuse ou le placebo (n=18). Les patients des deux groupes de traitement qui présentaient encore des symptômes de poussée à la semaine 1 pouvaient recevoir Spevigo à raison d'une dose unique de 900 mg administrée par voie intraveineuse en mode ouvert; 12 patients (34 %) du groupe Spevigo ont ainsi reçu une deuxième dose de Spevigo et 15 patients (83 %) du groupe placebo ont reçu une dose de Spevigo le jour 8. En outre, 6 patients (4 dans le groupe Spevigo; 2 dans le groupe placebo) ont reçu un traitement de secours par Spevigo à raison d'une dose intraveineuse unique de 900 mg à la suite d'une nouvelle poussée survenue après la semaine 1.

La population étudiée était composée à 32 % d'hommes et à 68 % de femmes. L'âge moyen des patients était de 43 ans (plage : 21 à 69 ans); 55 % des patients étaient asiatiques et 45 % étaient de race blanche. La plupart des patients inscrits à l'étude ont obtenu un sous-score de pustulation GPPGA de 3 (43 %) ou 4 (36 %), et les patients ont obtenu un score GPPGA total de 3 (81 %) ou 4 (19 %). Au total, 13 patients sur 53 (24,5 %) avaient déjà reçu un traitement biologique contre le PPG.

Résultats de l'étude

L'étude a atteint les objectifs prédéterminés à la semaine 1 en ce qui a trait au sous-score de pustulation GPPGA de 0 (aucune pustule visible) et au score GPPGA total de 0 ou 1 (disparition complète ou quasi complète des lésions). Les résultats sont indiqués au Tableau 4.

Tableau 4 - Sous-score de pustulation GPPGA et score GPPGA total à la semaine 1

	Spevigo à 900 mg par voie i.v.	Placebo
Nombre de patients évalués	35	18
Patients ayant obtenu un sous-score de pustulation GPPGA de 0, n (%)	19 (54,3)	1 (5,6)
Différence de risque par rapport au placebo, % (IC à 95 %)	48,7 (21,5, 67,2)	
Valeur <i>p</i> *	0,0004	
Patients ayant obtenu un score GPPGA total de 0 ou 1, n (%)	15 (42,9)	2 (11,1)
Différence de risque par rapport au placebo, % (IC à 95 %)	31,7 (2,2, 52,7)	
Valeur <i>p</i> *	0,0118	

GPPGA = *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (évaluation globale du psoriasis pustuleux généralisé faite par le médecin); i.v. = intraveineuse

* Valeur *p* unilatérale

14.3 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité de l'analyse.

Chez les patients atteints de PPG traités par Spevigo dans le cadre de l'essai EFFISAYIL 1 (étude 1368-0013), le délai médian de production d'anticorps antimédicament (AAM) a été de 2,3 semaines. Après l'administration d'une dose de 900 mg de Spevigo par voie intraveineuse, 24 % des patients (12 patients sur 50) ont présenté un titre maximum d'AAM supérieur à 4 000 et obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps neutralisants à la fin de l'essai (semaines 12 à 17).

Les femmes ont semblé développer une réponse immunitaire plus marquée; un titre d'AAM supérieur à 4 000 a été noté chez 30 % des femmes et 12 % des hommes.

Une réduction significative des concentrations plasmatiques de spésolimab a été observée

chez la plupart des patients présentant un titre d'AAM supérieur à 4 000. Chez les patients présentant un titre d'AMM inférieur à 4 000, aucun impact apparent sur la pharmacocinétique du spésolimab n'a été observé.

En présence d'AAM, la reprise du traitement par Spevigo a permis de contrer efficacement les poussées récurrentes lors d'un essai de prolongation en mode ouvert. Il n'y avait aucune corrélation apparente entre la présence d'AAM et les réactions d'hypersensibilité chez les patients traités par Spevigo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le spésolimab n'a pas fait l'objet d'études toxicologiques chez l'animal en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines. Les études de toxicologie à doses répétées, de toxicité pour la reproduction et le développement ont été menées chez la souris à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-IL36R de substitution spécifique à la souris (BI 674304).

Toxicologie générale :

Dans le cadre de l'étude toxicologique pivot à doses répétées, des souris ont reçu le BI 674304 par injection intraveineuse deux fois par semaine pendant 26 semaines à raison de 0 (véhicule), 10 ou 50 mg/kg. D'autres groupes de souris ayant reçu le véhicule ou la dose élevée de BI 674304 ont été observés pendant une période de récupération de 4 semaines après l'administration. Dix décès imprévus sont survenus au cours de l'étude (3, 2 et 5 souris des groupes témoin, 10 et 50 mg/kg, respectivement). La cause de la mortalité/moribondité a été déterminée chez 3 des 10 souris : 1) euthanasie due à une abrasion de la queue ayant entraîné une ulcération et une infection, ce qui a entravé la posologie (50 mg/kg); 2) euthanasie due à une infection bactérienne systémique (50 mg/kg); et 3) lymphome malin, un type de cancer qui survient naturellement chez cette souche de souris (10 mg/kg). La cause de la mortalité/moribondité chez les 7 autres animaux n'a pas pu être déterminée. Les décès n'ont pas été considérés comme liés à l'administration de BI 674304 car ils se sont produits dans tous les groupes de doses, y compris le groupe témoin. Aucun changement défavorable touchant le poids corporel, la consommation de nourriture ou les observations cliniques n'a été noté à cette dose. Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les paramètres de pathologie clinique, y compris les résultats en hématologie, immunophénotypage, biochimie et histopathologie (y compris les tissus lymphoïdes).

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité ou de mutagénicité portant sur le spésolimab ou BI 674304 n'a été effectuée.

Génotoxicité :

Aucune étude de génotoxicité portant sur le spésolimab ou BI 674304 n'a été effectuée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les études précliniques faisant appel à un anticorps de substitution ciblant le récepteur murin de l'IL-36 n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal ou la fertilité des souris à des doses intraveineuses bihebdomadaires allant jusqu'à 50 mg/kg. Les concentrations sériques de BI 674304 étaient faibles chez les femelles de ces études. Les données relatives à la reproduction et au développement doivent être interprétées avec prudence.

Tableau 5 – Toxicologie pour la reproduction

Type d'étude	Espèce	Nbre d'animaux/groupe	Doses (mg/kg/deux fois par semaine par voie i.v.	Résultats
Étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce	Souris	Mâle : 22 Femelle : 22	0, 10, 50 2 à 4 semaines avant la cohabitation, durant la cohabitation, et/ou la gestation	DSENO = 50 mg/kg. BI 674304 n'est ni tératogène ni embryotoxique. BI 674304 n'a pas affecté la fertilité des souris adultes ni le développement des petits exposés par l'intermédiaire de la mère traitée.
Étude du développement embryonnaire et fœtal	Souris	Femelle : 25	0, 10, 50 JG : 6, 9, 12 et 15	Un nombre plus élevé de résorptions a été observé, mais il se situait dans la plage des contrôles historiques; l'effet du BI 674304 a donc été considéré comme équivoque.
Étude du développement pré- et postnatal	Souris	Femelle : 22	0, 10, 50 JG 6 à JL 18	DSENO = 50 mg/kg. BI 674304 n'a pas affecté la grossesse, l'accouchement, ni les paramètres de développement morphologiques, fonctionnels et immunologiques de la progéniture.

JG, jour de gestation; JL, jour de lactation; DSENO, dose sans effet nocif observé.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **Spevigo**[®]

Spésolimab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Spevigo** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Spevigo**.

Pourquoi utilise-t-on Spevigo?

Spevigo est un médicament d'ordonnance utilisé chez les adultes pour traiter :

des ampoules douloureuses sur la peau (également appelées pustules) qui apparaissent soudainement sur de grandes surfaces de votre peau. Ces épisodes sont également appelés des poussées et sont causés par une maladie inflammatoire rare touchant la peau nommée psoriasis pustuleux généralisé (PPG). **Spevigo** aide à rétablir l'apparence de votre peau et à réduire les symptômes, tels que la sensation de brûlure, les démangeaisons, la douleur, la rougeur et la fatigue, qui surviennent durant une poussée.

Comment Spevigo agit-il?

Spevigo renferme la substance active spésolimab. Le spésolimab est un anticorps monoclonal qui appartient à un groupe de médicaments appelés des inhibiteurs de l'interleukine (IL). Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent certaines protéines spécifiques dans le corps et s'y lient. **Spevigo** agit en bloquant l'activité d'une protéine appelée IL-36R responsable de l'apparition des pustules, de l'inflammation douloureuse de la peau et de la fibrose (cicatrisation).

Quels sont les ingrédients dans Spevigo?

Ingrédient médicamenteux : spésolimab

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate d'arginine, acide acétique glacial, polysorbate 20, acétate de sodium trihydraté, saccharose, eau pour injection.

Spevigo se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Spevigo est présenté en fioles à usage unique de 450 mg/fiole (60 mg/mL).

Chaque emballage contient deux fioles.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

N'utilisez pas Spevigo dans les cas suivants :

Si vous êtes allergique au spésolimab ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament. Voir **Quels sont les ingrédients dans Spevigo?**

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Spevigo, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez une infection qui persiste ou qui survient continuellement;
- si vous êtes atteint de tuberculose (TB) ou si vous avez été en contact étroit avec une personne atteinte de TB;
- si vous avez récemment reçu ou allez revoir un vaccin (immunisation). Vous ne devez pas recevoir de vaccins à virus vivants pendant au moins 16 semaines après un traitement par **Spevigo**;
- si vous êtes enceinte ou planifiez le devenir. On ne sait pas si **Spevigo** peut nuire à l'enfant à naître;
- si vous allaitez ou planifiez d'allaiter. On ne sait pas si **Spevigo** passe dans le lait maternel;
- si vous présentez des symptômes tels que l'apparition nouvelle de faiblesse dans vos bras ou vos jambes ou un engourdissement (perte de sensation), des picotements ou une sensation de brûlure sur une partie de votre corps. Ces symptômes pourraient être des signes de neuropathie périphérique.

Consultez votre professionnel de la santé sans tarder si vous présentez tout signe ou symptôme d'une réaction allergique, y compris :

- une difficulté à respirer ou à avaler;
- une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
- des démangeaisons intenses accompagnées d'une éruption cutanée rouge ou de boursoufflures qui diffèrent de vos symptômes habituels de PPG;
- la sensation que vous allez vous évanouir.

Il est possible que les réactions allergiques se manifestent plusieurs jours ou semaines après le traitement par **Spevigo**. Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez une éruption cutanée répandue jamais éprouvée auparavant, de la fièvre et/ou une enflure de votre visage 2 à 8 semaines après avoir reçu ce médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment utiliser Spevigo?

- Votre professionnel de la santé vous administrera **Spevigo** par l'entremise d'une aiguille insérée dans l'une de vos veines (perfusion intraveineuse) sur une période de 90 minutes.
- **Spevigo** n'est habituellement administré qu'une seule fois. Votre professionnel de la santé

décidera si vous devez recevoir un traitement additionnel après 1 semaine.

Dose habituelle

La dose habituelle consiste en une administration unique de 900 mg (2 fioles de 450 mg/7,5 mL) par perfusion intraveineuse.

Si votre poussée persiste, une dose additionnelle de 900 mg peut être administrée 1 semaine après la dose initiale.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de **Spevigo**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Spevigo?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez **Spevigo**. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- infections des voies urinaires;
- infections des voies respiratoires supérieures;
- démangeaisons;
- sensation de fatigue;
- rougeur, enflure, durcissement ou sensation de chaleur ou de douleur au site de l'injection.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Infections des voies urinaires : sensation de brûlure en urinant, besoin d'uriner plus souvent que la normale		✓	
Infections des voies respiratoires supérieures : fièvre, frissons ou sueurs, toux, essoufflement		✓	
Réactions allergiques (hypersensibilité) et réactions à		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
la perfusion : sensation que vous allez vous évanouir, enflure du visage, des paupières, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, sensation de pression dans la poitrine, éruption cutanée			
Réactions allergiques graves qui peuvent survenir plusieurs jours ou semaines après un traitement par Spevigo : éruption cutanée qui diffère d'une éruption associée au PPG, fièvre, ganglions enflés, enflure du visage, ulcères dans la bouche		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Entreposer au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C dans l'emballage original afin de protéger le médicament de la lumière. Ne pas congeler.

Pour en savoir plus sur Spevigo :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.boehringer-ingelheim.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent dépliant a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 22 mars 2023