1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cosentyx® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze enthält 75 mg Secukinumab in 0,5 ml.

Secukinumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,20 mg Polysorbat 80 pro 1,0 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Die Lösung ist klar und farblos bis gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)
Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).

Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)
Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Cosentyx ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen, für die Cosentyx zugelassen ist, erfahren ist.

Dosierung

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 6 Jahren)
Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 1) und wird als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 75-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 75 mg verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 150 mg verabreicht. Jede 300-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion zu 300 mg oder zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung für Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
<25 kg	75 mg
25 bis <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*kann auf 300 mg erhöht werden)
* Manche Patienten können einen zusätzlichen Nutzen aus der höheren Dosis ziehen.	

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)
Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)
Die empfohlene Dosis ist abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 2) und wird als subkutane Injektion in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 verabreicht, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 75-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 75 mg verabreicht. Jede 150-mg-Dosis wird in Form einer subkutanen Injektion von 150 mg verabreicht.

Tabelle 2 Empfohlene Dosierung für juvenile idiopathische Arthritis

Körpergewicht zum Zeitpunkt der Dosierung	Empfohlene Dosis
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Cosentyx kann in anderen Stärken und/oder Darreichungsformen erhältlich sein, abhängig vom jeweiligen Behandlungsbedarf.

Die vorliegenden Daten zu allen oben genannten Anwendungsgebieten deuten darauf hin, dass ein klinisches Ansprechen in der Regel innerhalb von 16 Behandlungswochen erzielt wird. Bei Patienten, die nach 16 Behandlungswochen nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus noch zu Verbesserungen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx bei Kindern mit Plaque-Psoriasis und in den Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), EAA und JPsA, im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren in anderen Indikationen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion
Cosentyx wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Cosentyx ist als subkutane Injektion anzuwenden. Eine Injektion in Hautbereiche, die von Psoriasis betroffen sind, sollte wenn möglich vermieden werden. Die Fertigspritze darf nicht geschüttelt werden.

Die Patienten können sich Cosentyx selbst injizieren oder von einer Betreuungsperson injiziert bekommen, sofern sie zuvor in der Technik der subkutanen Injektion ausreichend geschult wurden und der Arzt eine Selbstinjektion für angebracht hält. Der Arzt sollte jedoch eine angemessene Beobachtung der Patienten sicherstellen. Die Patienten oder Betreuungspersonen sollten angewiesen werden, die gesamte Menge an Cosentyx entsprechend den Hinweisen in der Packungsbeilage zu injizieren. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante, aktive Infektion, z. B. aktive Tuberkulose (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Infektionen

Secukinumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Es wurden nach Markteinführung schwere Infektionen bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab beobachtet. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Secukinumab mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Zeichen oder Symptome einer möglichen Infektion auftreten. Sollte sich bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion entwickeln, ist der Patient engmaschig zu beobachten, und die Behandlung mit Secukinumab sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab Infektionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Dabei handelte es sich überwiegend um leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege, z. B. Nasopharyngitis. Ein Absetzen der Behandlung war nicht erforderlich.

Bedingt durch den Wirkmechanismus von Secukinumab wurden in den klinischen Psoriasis-Studien nicht-schwerwiegende mukokutane Candida-Infektionen unter Secukinumab häufiger berichtet als unter Placebo (3,55 pro 100 Patientenjahre für 300 mg Secukinumab verglichen mit 1,00 pro 100 Patientenjahre für Placebo) (siehe Abschnitt 4.8).

Tuberkulose

Tuberkulose (aktive und/oder latente Reaktivierung) wurde bei Patienten berichtet, die mit Secukinumab behandelt wurden. Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Secukinumab auf eine Tuberkulose-Infektion untersucht werden. Secukinumab sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Secukinumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie gemäß den klinischen Richtlinien in Betracht zu ziehen. Patienten, die Secukinumab erhalten, sollten auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankung (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle von Neuauftreten oder Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unter Secukinumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Secukinumab ist für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Zeichen und Symptome einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine Exazerbation einer bestehenden chronisch-entzündlichen Darmerkrankung auftritt, sollte die Behandlung mit Secukinumab beendet und geeignete medizinische Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In seltenen Fällen wurden bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab anaphylaktische Reaktionen und Angioödeme beobachtet. Falls es zu anaphylaktischen Reaktionen, Angioödemen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Secukinumab sofort beendet und geeignete Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Personen mit Latexempfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Nadelschutzkappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze bei latexempfindlichen Personen wurde jedoch nicht untersucht und es besteht daher ein potenzielles Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen, die nicht vollständig ausgeschlossen werden können.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden.

Patienten unter Behandlung mit Secukinumab können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen oder Totimpfstoffen geimpft werden. In einer Studie war nach Meningokokken-Impfung und Impfung mit inaktiviertem Influenza-Impfstoff ein ähnlicher Anteil von mit 150 mg Secukinumab bzw. mit Placebo behandelten gesunden Probanden in der Lage, eine angemessene Immunantwort in Form eines mindestens vierfachen Anstiegs der Antikörpertiter gegen die Meningokokken- und Influenza-Impfstoffe aufzubauen. Die Daten deuten darauf hin, dass Secukinumab die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.

Vor Beginn der Therapie mit Cosentyx wird empfohlen, dass pädiatrische Patienten alle altersgemäßen Impfungen gemäß der aktuellen Impfrichtlinien erhalten.

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht. Secukinumab wurde in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und ankylosierender Spondylitis) gleichzeitig mit Methotrexat (MTX), Sulfasalazin und/oder Corticosteroiden verabreicht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von anderen Immunsuppressiva und Secukinumab ist Vorsicht geboten (siehe auch Abschnitt 4.5).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Eine Hepatitis-B-Reaktivierung kann bei Patienten auftreten, die mit Secukinumab behandelt werden. Gemäß klinischen Richtlinien für Immunsuppressiva sollte vor Beginn der Behandlung mit Secukinumab in Betracht gezogen werden, Patienten auf eine HBV-Infektion zu testen. Patienten mit Nachweis einer positiven HBV-Serologie sollten während der Behandlung mit Secukinumab auf klinische und laborchemische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden. Falls während der Behandlung mit Secukinumab eine HBV-Reaktivierung auftritt, sollte ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden und die Patienten gemäß den klinischen Richtlinien behandelt werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält 0,20 mg Polysorbat 80 pro 1,0 ml Lösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Secukinumab angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

In einer Studie mit erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten wurden keine Wechselwirkungen zwischen Secukinumab und Midazolam (CYP3A4-Substrat) beobachtet.

Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Secukinumab gleichzeitig mit Methotrexat (MTX) und/oder Corticosteroiden in Arthritis-Studien (einschließlich bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis) angewendet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens 20 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Secukinumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Cosentyx in der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Secukinumab in die Muttermilch übergeht. Immunglobuline gehen in die Muttermilch über, und es ist nicht bekannt, ob Secukinumab nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Aufgrund der Möglichkeit von unerwünschten Reaktionen bei gestillten Kindern, muss die Entscheidung, ob das Stillen während und bis zu 20 Wochen nach der Behandlung eingestellt wird oder die Cosentyx-Therapie abgebrochen wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau getroffen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Secukinumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte nachteilige Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (17,8 %) (am häufigsten Nasopharyngitis, Rhinitis).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachteten Nebenwirkungen (Tabelle 3) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien der jeweiligen Nebenwirkungen beruhen zudem auf der folgenden Konvention: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1 000, <1/100); selten (≥1/10 000, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Mehr als 20 000 Patienten wurden im Rahmen von verblindeten und offenen klinischen Studien zu verschiedenen Anwendungsgebieten (Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axiale Spondyloarthritis, Hidradenitis suppurativa [HS], Polymyalgia rheumatica und andere Autoimmunkrankheiten) mit Secukinumab behandelt, was einer Exposition von 34 908 Patientenjahren entspricht. Davon erhielten mehr als 14 000 Patienten mindestens ein Jahr lang Secukinumab. Das Sicherheitsprofil von Secukinumab ist über alle Indikationen hinweg konsistent.

Tabelle 3 Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien[1)] und nach Markteinführung

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
		Harnwegsinfektionen[2)]
	Häufig	Oraler Herpes
	Gelegentlich	Orale Candidose
		Otitis externa
		Infektionen der unteren Atemwege
		Tinea pedis
	Nicht bekannt	Mukokutane Candidose (einschließlich ösophageale Candidose)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Anaphylaktische Reaktionen
		Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Konjunktivitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Rhinorrhö
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö
		Übelkeit
	Gelegentlich	Entzündliche Darmerkrankungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ekzem
		Urtikaria
	Gelegentlich	Dyshidrotisches Ekzem
	Selten	Exfoliative Dermatitis[3)]
		Hypersensitivitätsvaskulitis
	Nicht bekannt	Pyoderma gangraenosum
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung

[1)] Placebokontrollierte klinische Studien (Phase III) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, PsA, AS, nr-axSpA, HS und PMR, die bis zu 12 Wochen lang (Psoriasis) oder 16 Wochen lang (PsA, AS, nr-axSpA und HS) oder 52 Wochen lang (PMR) 300 mg, 150 mg, 75 mg oder Placebo erhalten haben.
[2)] Nachgewiesene Nebenwirkung in PMR-Studie (Phase III). Häufigkeit basiert ausschließlich auf Patienten mit PMR.
[3)] Fälle wurden bei Patienten mit diagnostizierter Psoriasis berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1 382 Patienten mit Secukinumab und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Secukinumab gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwerwiegende und leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis, die kein Absetzen der Behandlung erforderten. Es wurde eine Zunahme von mukosalen oder kutanen Candidosen verzeichnet, was in Einklang mit dem Wirkmechanismus steht, doch handelte es sich um leichte bis mittelschwere, nicht-schwerwiegende Fälle, die auf eine Standardbehandlung ansprachen und kein Absetzen der Behandlung erforderten. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,14 % der Patienten unter Secukinumab und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).

Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3 430 mit Secukinumab behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Secukinumab über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Secukinumab auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).

Die in klinischen Studien zur Psoriasis-Arthritis und axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) beobachteten Infektionsraten waren vergleichbar mit denen, die in den Studien zur Psoriasis beobachtet wurden.

Patienten mit Hidradenitis suppurativa sind anfälliger für Infektionen. In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien bei Hidradenitis suppurativa (insgesamt 721 Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, und 363 Patienten, die bis zu 16 Wochen Placebo erhielten) zeigten sich numerisch mehr Infektionen als in den Psoriasis-Studien (30,7 % der HS-Patienten unter Secukinumab bzw. 31,7 % der Patienten unter Placebo). Die meisten Infektionen waren nicht schwerwiegend, leicht oder mittelschwer in ihrer Ausprägung und erforderten keinen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung.

Patienten mit Polymyalgia rheumatica sind anfälliger für Infektionen. In der placebokontrollierten Phase einer klinischen Studie wurde Secukinumab in Kombination mit einem 24-wöchigen Ausschleichen von Glucocorticoiden bei Erwachsenen mit Polymyalgia rheumatica untersucht (insgesamt 126 Patienten, die bis zu 52 Wochen lang mit 150 mg Secukinumab behandelt wurden, 126 Patienten, die bis zu 52 Wochen lang mit 300 mg Secukinumab behandelt wurden, und 127 Patienten, die bis zu 52 Wochen lang Placebo erhielten). Infektionen traten numerisch häufiger auf, als dies in den Psoriaris-Studien beobachtet wurde (61,1 % und 57,9 % der Patienten mit PMR, die mit 150 mg bzw. 300 mg Secukinumab behandelt wurden, im Vergleich zu 53,5 % der Patienten, die Placebo erhielten). Die meisten Infektionen waren nicht-schwerwiegend, leicht oder mittelschwer in ihrer Ausprägung und erforderten keinen Abbruch oder eine Unterbrechung der Behandlung. Schwerwiegende Infektionen traten bei 2,4 % bzw. 3,2 % der PMR Patienten auf, die mit 150 mg und 300 mg Secukinumab behandelt wurden, und bei 3,1 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Neutropenie

Neutropenie wurde in klinischen Phase-III-Studien zur Psoriasis mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie <1,0–0,5 x 10^9/l (CTCAE Grad 3) wurde bei 18 von 3 430 (0,5 %) Patienten unter Secukinumab berichtet, in 15 von 18 Fällen ohne Dosis-Abhängigkeit und zeitlichen Zusammenhang zu Infektionen. Es gab keine Berichte von schwereren Neutropenie-Fällen. In den übrigen 3 Fällen wurden nicht-schwerwiegende Infektionen berichtet, die erwartungsgemäß auf Standardversorgung ansprachen und kein Absetzen von Secukinumab erforderten.

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenie bei Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) und Hidradenitis suppurativa ist vergleichbar mit der bei Psoriasis. Bei Polymyalgia rheumatica wurde Neutropenie bei 1 Patienten unter Secukinumab und bei 1 Patienten unter Placebo berichtet.

In seltenen Fällen wurde das Auftreten einer Neutropenie <0,5x10^9/l (CTCAE-Grad 4) berichtet.

Immunogenität
In klinischen Studien zur Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) und Hidradenitis suppurativa ist es bei weniger als 1 % der mit Secukinumab behandelten Patienten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern (auch bezeichnet als *Anti-Drug-Antikörper* [ADA]) gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der in diesen klinischen Studien unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher. Bei erwachsenen Patienten mit PMR betrug die Inzidenz der Bildung von ADA während der Behandlung 1,2 % und es entwickelten sich keine neutralisierenden Antikörper.

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis
Die Sicherheit von Secukinumab wurde in zwei Phase-III-Studien bei pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis untersucht. Bei der ersten Studie (pädiatrische Studie 1) handelte es sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit 162 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis. Bei der zweiten Studie (pädiatrische Studie 2) handelt es sich um eine offene Studie mit 84 Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Das in diesen beiden Studien berichtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bei erwachsenen Plaque-Psoriasis-Patienten berichteten Sicherheitsprofil überein.

Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit JIA
Die Sicherheit von Secukinumab wurde auch in einer Phase-III-Studie an 86 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis mit EAA oder JPsA im Alter von 2 bis unter 18 Jahren untersucht. Das in dieser Studie berichtete Sicherheitsprofil stimmte mit dem bei erwachsenen Patienten berichteten Sicherheitsprofil überein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel.: + 49 6103 770, Fax: + 49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 30 mg/kg (etwa 2 000 bis 3 000 mg) intravenös angewendet. Dabei trat keine dosislimitierende Toxizität auf. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von Nebenwirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC10

Wirkmechanismus

Secukinumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1/κ-Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert. Secukinumab wirkt gezielt auf IL-17A und hemmt dessen Interaktion mit dem IL-17-Rezeptor, der auf verschiedenen Zelltypen einschließlich Keratinozyten exprimiert wird. Dadurch hemmt Secukinumab die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Mediatoren der Gewebsschädigung und reduziert den IL-17A-vermittelten Beitrag bei Autoimmunkrankheiten und entzündlichen Erkrankungen. Klinisch relevante Secukinumab-Spiegel erreichen die Haut und reduzieren lokale Entzündungsmarker. Als unmittelbare Folge führt die Behandlung mit Secukinumab zu einer Verminderung der bei Plaque-Psoriasis-Herden vorliegenden Erytheme, Verhärtungen und Schuppungen.

IL-17A ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an normalen Entzündungs- und Immunantworten beteiligt ist. IL-17A spielt bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis und nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis) eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegensatz zu Hautarealen ohne Läsionen sowie im synovialen Gewebe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis hochreguliert. Die Anzahl von IL-17-produzierenden Zellen war im subchondralen Knochenmark der Facettengelenke von Patienten mit ankylosierender Spondylitis ebenfalls signifikant erhöht. Eine erhöhte Anzahl IL-17A produzierender Lymphozyten wurde auch bei Patienten mit nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis festgestellt. Die Inhibition von IL-17A hat sich in der Behandlung der ankylosierenden Spondylitis als wirksam erwiesen und damit die Schlüsselrolle dieses Zytokins im Krankheitsgeschehen bei axialer Spondyloarthritis etabliert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Serumspiegel von Gesamt-IL-17A (freies und an Secukinumab gebundenes IL-17A) sind bei Patienten unter Behandlung mit Secukinumab initial erhöht. Darauf folgt eine allmähliche Verminderung aufgrund der reduzierten Clearance des an Secukinumab gebundenen IL-17A, was darauf hinweist, dass Secukinumab freies IL-17A, das bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis eine Schlüsselrolle spielt, selektiv bindet.

In einer Studie mit Secukinumab waren infiltrierende epidermale Neutrophile und zahlreiche neutrophilenassoziierte Marker, die in von Läsionen betroffenen Hautarealen bei Patienten mit Plaque-Psoriasis erhöht sind, nach einer Behandlung über einen Zeitraum von einer bis zwei Wochen signifikant vermindert.

Für Secukinumab wurde nachgewiesen, dass es (innerhalb von 1 bis 2 Behandlungswochen) die Spiegel des C-reaktiven Proteins, eines Entzündungsmarkers, vermindert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurden in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie in Frage kamen, beurteilt [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab 150 mg und 300 mg wurden entweder im Vergleich zu Placebo oder im Vergleich zu Etanercept bewertet. Zudem wurde in einer Studie ein kontinuierliches Behandlungsregime im Vergleich zu einem Regime mit „Wiederholungsbehandlung nach Bedarf" untersucht [SCULPTURE].

In die placebokontrollierten Studien wurden 2 403 Patienten aufgenommen; 79 % der Patienten waren Biologika-naiv, bei 45 % war es unter Nicht-Biologika zu Therapieversagen gekommen und bei 8 % lag ein Therapieversagen unter Biologika vor (6 % davon unter TNF-Antagonisten und 2 % unter p40-Antikörpern). Rund 15 bis 25 % der Patienten in den Phase-III-Studien wiesen zu Studienbeginn eine Psoriasis-Arthritis (PsA) auf.

In der Psoriasis-Studie 1 (ERASURE) wurden 738 Patienten ausgewertet. Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. In der Psoriasis-Studie 2 (FIXTURE) wurden 1 306 Patienten ausgewertet. Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Patienten, die per Randomisierung Etanercept zugewiesen wurden, erhielten 12 Wochen lang zweimal wöchentlich eine Dosis von 50 mg und anschließend wöchentlich 50 mg. In beiden Studien (Studie 1 und Studie 2) wechselten Patienten, die ursprünglich Placebo zugeteilt worden waren und sich in Woche 12 als *Non-Responder* erwiesen, auf Secukinumab (entweder 150 mg oder 300 mg) in den Wochen 12, 13, 14 und 15 und anschließend, ab Woche 16, in monatlichen Abständen in der gleichen Dosis. Alle Patienten wurden ab der erstmaligen Anwendung der Studienmedikation bis zu 52 Wochen lang nachbeobachtet.

In der Psoriasis-Studie 3 (FEATURE) wurden 177 Patienten, die eine Fertigspritze verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Secukinumab-Selbstverabreichung mit Hilfe der Fertigspritze zu bewerten. In der Psoriasis-Studie 4 (JUNCTURE) wurden 182 Patienten, die einen Fertigpen verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Secukinumab-Selbstverabreichung mit Hilfe des Fertigpens zu bewerten. In beiden Studien (Studie 3 und Studie 4) erhielten Patienten, die per Randomisierung Secukinumab zugeteilt wurden, Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Die Patienten wurden zudem per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, danach mit der gleichen Dosis in monatlichen Abständen zugeteilt.

In der Psoriasis-Studie 5 (SCULPTURE) wurden 966 Patienten ausgewertet. Alle Patienten erhielten Secukinumab in einer Dosis von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3, 4, 8 und 12. Anschließend wurden die Patienten per Randomisierung entweder einem kontinuierlichen Erhaltungsregime mit monatlich der gleichen Dosis beginnend ab Woche 12 oder einem „Wiederholungsbehandlung bei Bedarf"-Regime mit der gleichen Dosis zugewiesen. Bei Patienten, die die „Wiederholungsbehandlung bei Bedarf" erhielten, konnte das Ansprechen nicht in angemessener Weise aufrechterhalten werden, weshalb ein fixes monatliches Erhaltungsregime empfohlen wird.

Gemeinsame primäre Endpunkte der placebo- und aktiv kontrollierten Studien waren der Anteil von Patienten, die in Woche 12 gegenüber Placebo ein PASI-75-Ansprechen und ein Ansprechen in den IGA-mod-2011-Kategorien von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" erreichten (siehe Tabellen 4 und 5). Die Dosis von 300 mg führte in allen Studien über die Wirksamkeitsendpunkte PASI 90, PASI 100 und IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 hinweg zu einer Verbesserung der Hauterscheinungen, insbesondere im Hinblick auf eine „symptomfreie" oder „fast symptomfreie" Haut, wobei die stärksten Wirkungen in Woche 16 verzeichnet wurden. Diese Dosis wird daher empfohlen.

Tabelle 4 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens entsprechend PASI 50/75/90/100 & IGA-mod-2011-Kategorien* „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" in den Psoriasis-Studien 1, 3 und 4 (ERASURE, FEATURE und JUNCTURE)

	Woche 12			Woche 16		Woche 52	
	Placebo	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg	150 mg	300 mg
Studie 1							
Anzahl Patienten	246	244	245	244	245	244	245
PASI-50-Ansprechen n (%)	22 (8,9 %)	203 (83,5 %)	222 (90,6 %)	212 (87,2 %)	224 (91,4 %)	187 (77 %)	207 (84,5 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	11 (4,5 %)	174 (71,6 %)**	200 (81,6 %)**	188 (77,4 %)	211 (86,1 %)	146 (60,1 %)	182 (74,3 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	3 (1,2 %)	95 (39,1 %)**	145 (59,2 %)**	130 (53,5 %)	171 (69,8 %)	88 (36,2 %)	147 (60,0 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	2 (0,8 %)	31 (12,8 %)	70 (28,6 %)	51 (21,0 %)	102 (41,6 %)	49 (20,2 %)	96 (39,2 %)
„symptomfrei" oder „fast symptomfrei" gemäß IGA mod 2011 n (%)	6 (2,40 %)	125 (51,2 %)**	160 (65,3 %)**	142 (58,2 %)	180 (73,5 %)	101 (41,4 %)	148 (60,4 %)
Studie 3							
Anzahl Patienten	59	59	58	-	-	-	-
PASI-50-Ansprechen n (%)	3 (5,1 %)	51 (86,4 %)	51 (87,9 %)	-	-	-	-
PASI-75-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	41 (69,5 %)**	44 (75,9 %)**	-	-	-	-
PASI-90-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	27 (45,8 %)	35 (60,3 %)	-	-	-	-
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	5 (8,5 %)	25 (43,1 %)	-	-	-	-
„symptomfrei" oder „fast symptomfrei" gemäß IGA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	31 (52,5 %)**	40 (69,0 %)**	-	-	-	-
Studie 4							
Anzahl Patienten	61	60	60	-	-	-	-
PASI-50-Ansprechen n (%)	5 (8,2 %)	48 (80,0 %)	58 (96,7 %)	-	-	-	-
PASI-75-Ansprechen n (%)	2 (3,3 %)	43 (71,7 %)**	52 (86,7 %)**	-	-	-	-
PASI-90-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	24 (40,0 %)	33 (55,0 %)	-	-	-	-
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0,0 %)	10 (16,7 %)	16 (26,7 %)	-	-	-	-
„symptomfrei" oder „fast symptomfrei" gemäß IGA mod 2011 n (%)	0 (0,0 %)	32 (53,3 %)**	44 (73,3 %)**	-	-	-	-

* Bei IGA mod 2011 handelt es sich um eine Skala mit folgenden 5 Kategorien: „0 = symptomfrei", „1 = fast symptomfrei", „2 = leicht", „3 = mittelschwer" bzw. „4 = schwer". Sie gibt die Gesamteinschätzung des Arztes zum Schweregrad der Psoriasis mit Schwerpunkt auf Verhärtung, Erythem und Schuppung wieder. Ein Behandlungserfolg von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" lag vor, wenn keine Psoriasiszeichen oder eine normale bis rosa Farbe der Läsionen, keine Verdickung der Plaques und keine bis minimale fokale Schuppungen festgestellt wurden.

** p-Werte versus Placebo und adjustiert für Multiplizität: p<0,0001.

Tabelle 5 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in Psoriasis-Studie 2 (FIXTURE)

	Woche 12				Woche 16			Woche 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Anzahl Patienten	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
PASI-50-Ansprechen n (%)	49 (15,1 %)	266 (81,3 %)	296 (91,6 %)	226 (70,0 %)	290 (88,7 %)	302 (93,5 %)	257 (79,6 %)	249 (76,1 %)	274 (84,8 %)	234 (72,4 %)
PASI-75-Ansprechen n (%)	16 (4,9 %)	219 (67,0 %) **	249 (77,1 %) **	142 (44,0 %)	247 (75,5 %)	280 (86,7 %)	189 (58,5 %)	215 (65,7 %)	254 (78,6 %)	179 (55,4 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	5 (1,5 %)	137 (41,9 %)	175 (54,2 %)	67 (20,7 %)	176 (53,8 %)	234 (72,4 %)	101 (31,3 %)	147 (45,0 %)	210 (65,0 %)	108 (33,4 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	0 (0 %)	47 (14,4 %)	78 (24,1 %)	14 (4,3 %)	84 (25,7 %)	119 (36,8 %)	24 (7,4 %)	65 (19,9 %)	117 (36,2 %)	32 (9,9 %)
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	9 (2,8 %)	167 (51,1 %) **	202 (62,5 %) **	88 (27,2 %)	200 (61,2 %)	244 (75,5 %)	127 (39,3 %)	168 (51,4 %)	219 (67,8 %)	120 (37,2 %)
** p-Werte versus Etanercept: p=0,0250										

In einer weiteren Psoriasis-Studie (CLEAR) wurden 676 Patienten ausgewertet. Die primären und sekundären Endpunkte wurden mit 300 mg Secukinumab erreicht, indem Überlegenheit gegenüber Ustekinumab basierend auf PASI-90-Ansprechen in Woche 16 (primärer Endpunkt), Schnelligkeit des Erreichens von PASI 75 in Woche 4 sowie lang anhaltendes PASI-90-Ansprechen in Woche 52 gezeigt wurde. Eine höhere Wirksamkeit von Secukinumab im Vergleich zu Ustekinumab für die Endpunkte PASI 75/90/100 und IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 („symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“) wurde frühzeitig und dauerhaft bis Woche 52 beobachtet (Tabelle 6).

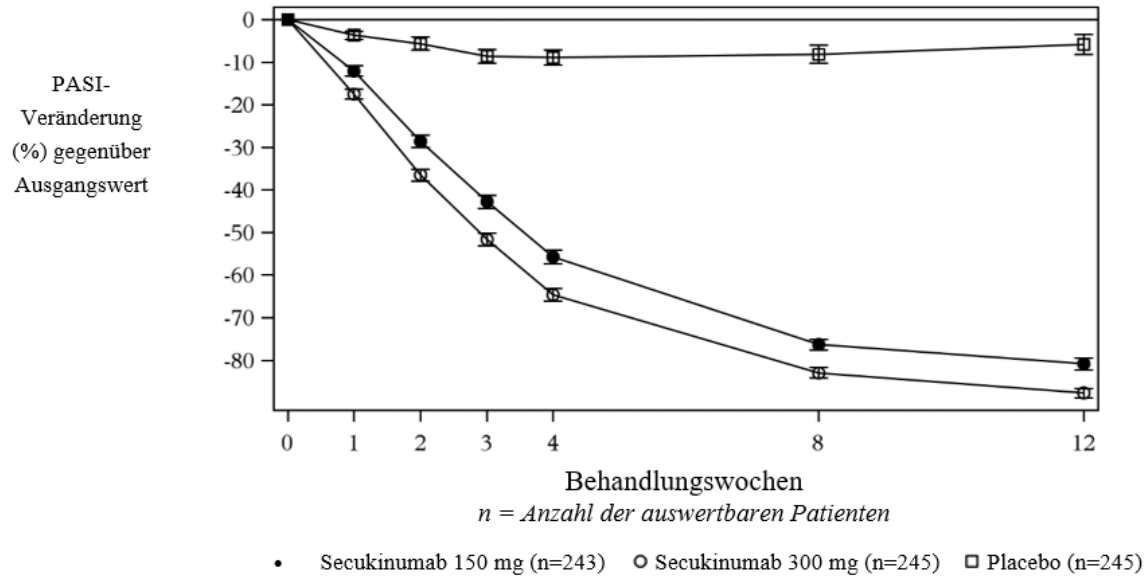
Tabelle 6 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in der CLEAR-Studie

	Woche 4		Woche 16		Woche 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Anzahl Patienten	334	335	334	335	334	335
PASI-75-Ansprechen n (%)	166 (49,70 %)**	69 (20,6 %)	311 (93,1 %)	276 (82,4 %)	306 (91,6 %)	262 (78,2 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	70 (21,0 %)	18 (5,4 %)	264 (79,0 %)**	192 (57,3 %)	250 (74,9 %)***	203 (60,6 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	14 (4,2 %)	3 (0,9 %)	148 (44,3 %)	95 (28,4 %)	150 (44,9 %)	123 (36,7 %)
„symptomfrei“ oder „fast symptomfrei“ gemäß IGA mod 2011 n (%)	128 (38,3 %)	41 (12,2 %)	278 (83,2 %)	226 (67,5 %)	261 (78,1 %)	213 (63,6 %)
* Mit Secukinumab behandelte Patienten erhielten 300-mg-Dosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, anschließend die gleiche Dosis alle 4 Wochen bis Woche 52. Mit Ustekinumab behandelte Patienten erhielten 45 mg oder 90 mg in den Wochen 0 und 4, anschließend alle 12 Wochen bis Woche 52 (gewichtsabhängige Dosierung gemäß der Zulassung) ** p-Werte versus Ustekinumab: p<0,0001 für primären Endpunkt PASI 90 in Woche 16 und sekundären Endpunkt PASI 75 in Woche 4 *** p-Werte versus Ustekinumab: p=0,0001 für sekundären Endpunkt PASI 90 in Woche 52						

Secukinumab war wirksam bei Patienten ohne vorhergehende systemische Therapie, bei Biologika-naiven Patienten, bei mit Biologika/TNF-Antagonisten vorbehandelten Patienten sowie bei Patienten mit Therapieversagen unter Biologika/TNF-Antagonisten. Verbesserungen des PASI 75 bei Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis bei Studienbeginn waren vergleichbar mit denen in der gesamten Plaque-Psoriasis-Population.

Secukinumab zeigte in der Dosis von 300 mg ein rasches Einsetzen der Wirksamkeit mit einer Reduktion des mittleren PASI um 50 % in Woche 3.

Abbildung 1 **Prozentuale Veränderung des mittleren PASI-Scores gegenüber Studienbeginn im Zeitverlauf in Studie 1 (ERASURE)**



Besondere Lokalisationen/Formen der Plaque-Psoriasis
In zwei weiteren Placebo-kontrollierten Studien wurden Verbesserungen sowohl bei Nagel-Psoriasis (TRANSFIGURE; 198 Patienten) als auch bei palmoplantarer Plaque-Psoriasis (GESTURE, 205 Patienten) beobachtet. Gemessen an der signifikanten Verbesserung des N*ail Psoriasis Severity Index* (NAPSI %) gegenüber Baseline war Secukinumab in der TRANSFIGURE-Studie in Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit Nagelbeteiligung Placebo überlegen (46,1 % für 300 mg, 38,4 % für 150 mg gegenüber 11,7 % für Placebo). Gemessen an der signifikanten Verbesserung des ppIGA-Ansprechens von 0 oder 1 („symptomfrei" oder „fast symptomfrei") war Secukinumab in der GESTURE-Studie in Woche 16 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer palmoplantarer Plaque-Psoriasis Placebo überlegen (33,3 % für 300 mg, 22,1 % für 150 mg gegenüber 1,5 % für Placebo).

Eine placebokontrollierte Studie untersuchte 102 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Kopfhaut-Psoriasis, definiert als Vorliegen eines *Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI)*-Scores von ≥12, eines *IGA mod 2011 scalp only-Scores* von 3 oder mehr sowie einer Ausdehnung über mindestens 30 % der Kopfhautoberfläche. Gemessen an der signifikanten Verbesserung im Vergleich zur Baseline sowohl des PSSI-90-Ansprechens (52,9 % gegenüber 2,0 %) als auch des *IGA mod 2011 scalp only-Ansprechens* (56,9 % versus 5,9 %) waren 300 mg Secukinumab in Woche 12 gegenüber Placebo überlegen. Die Verbesserung in beiden Endpunkten war bei Secukinumab-Patienten, die die Behandlung bis zur Woche 24 fortsetzten, dauerhaft.

Lebensqualität/Von Patienten berichtete Ergebnisse
Im Vergleich zu Placebo zeigten sich im DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) statistisch signifikante Verbesserungen in Woche 12 (Studien 1-4) gegenüber Studienbeginn. Die mittlere Reduktion (Verbesserung) des DLQI in Woche 12 gegenüber Studienbeginn lag im Bereich von -10,4 bis -11,6 unter Secukinumab 300 mg und -7,7 bis -10,1 unter Secukinumab 150 mg, verglichen mit -1,1 bis -1,9 unter Placebo. Diese Verbesserungen wurden über einen Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten (Studien 1 und 2).

Vierzig Prozent der Teilnehmer der Studien 1 und 2 bearbeiteten das *Psoriasis Symptom Diary©*. Bei den Teilnehmern, die dieses Tagebuch innerhalb der beiden Studien führten, wurden in Woche 12 gegenüber Studienbeginn im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Verbesserungen der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerzen und Schuppung verzeichnet.

Bezüglich des DLQI wurden in der CLEAR-Studie in Woche 4, verglichen mit Ustekinumab-behandelten Patienten, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber Baseline gezeigt. Diese Verbesserungen wurden bis zu 52 Wochen aufrechterhalten.

Bezüglich der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerz und Schuppung wurden in der CLEAR-Studie in Woche 16 und Woche 52, verglichen mit Ustekinumab-behandelten Patienten, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen im *Psoriasis Symptom Diary©* gezeigt.

Bezüglich der von Patienten berichteten Zeichen und Symptome Juckreiz, Schmerz und Schuppung der Kopfhaut wurden in der Kopfhaut-Psoriasis-Studie in Woche 12, verglichen mit Placebo, bei mit Secukinumab behandelten Patienten statistisch signifikante Verbesserungen (Verminderungen) gegenüber Baseline gezeigt.

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen
Es hat sich gezeigt, dass Secukinumab die Zeichen und Symptome sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit Plaque-Psoriasis verbessert (siehe Tabellen 8 und 10).

Schwere Plaque-Psoriasis
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab wurden in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und Etanercept-kontrollierten Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahren mit schwerer Plaque-Psoriasis, definiert anhand eines PASI-Scores ≥20, eines *IGA-mod-2011-Scores* von 4 und einer BSA-Beteiligung von ≥10%, die für eine systemische Therapie in Frage kamen, untersucht. Etwa 43 % der Patienten wurden zuvor mit Phototherapie behandelt, 53 % mit konventionellen systemischen Therapien und 3 % mit Biologika. 9 % der Patienten hatten eine begleitende Psoriasis-Arthritis-Erkrankung.

In der pädiatrischen Psoriasis-Studie 1 wurden 162 Patienten untersucht, die randomisiert wurden, um entweder eine niedrige Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <50 kg oder 150 mg bei Körpergewicht ≥50 kg), eine hohe Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <25 kg, 150 mg bei Körpergewicht zwischen ≥25 kg und <50 kg oder 300 mg bei Körpergewicht ≥50 kg) oder Placebo in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen oder Etanercept zu erhalten. Patienten, die zu Etanercept randomisiert wurden, erhielten wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu einem Maximum von 50 mg). Die Verteilung der Patienten nach Körpergewicht und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ist in Tabelle 7 beschrieben.

Tabelle 7 Verteilung der Patienten nach Körpergewicht in der pädiatrischen Psoriasis-Studie 1

Randomisierungsstrata	Beschreibung	Secukinumab niedrige Dosis n=40	Secukinumab hohe Dosis n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Gesamt n=162
Alter	6 bis <12 Jahre	8	9	10	10	37
	≥12 bis <18 Jahre	32	31	31	31	125
Körpergewicht	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥25 bis <50 kg	17	15	17	16	65
	≥50 kg	21	22	21	21	85

Patienten, die zu Placebo randomisiert wurden und die in Woche 12 *Non-Responder* waren, wurden entweder in die Secukinumab-Gruppe mit niedriger oder mit hoher Dosis (Dosis basierend auf der Körpergewichtsgruppe) eingeteilt und erhielten das Studienarzneimittel in den Wochen 12, 13, 14 und 15, gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen, beginnend in Woche 16. Die co-primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" (0 oder 1) erreichten.

Während des placebokontrollierten Zeitraums von 12 Wochen war die Wirksamkeit sowohl bei der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab für die co-primären Endpunkte vergleichbar. Die Schätzungen des *Odds Ratio* zugunsten beider Secukinumab-Dosen waren sowohl für das PASI-75-Ansprechen als auch für das IGA-mod-2011-Ansprechen von 0 oder 1 statistisch signifikant.

Alle Patienten wurden nach der ersten Dosis 52 Wochen lang hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht. Der Anteil der Patienten, die einen PASI 75 und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" (0 oder 1) erreichten, zeigte einen Unterschied zwischen den Secukinumab-Behandlungsgruppen und Placebo beim ersten Besuch nach der Erstbehandlung in Woche 4, wobei der Unterschied in Woche 12 deutlicher wurde. Das Ansprechen blieb über den gesamten Zeitraum von 52 Wochen erhalten (siehe Tabelle 8). Die Verbesserungen der PASI-50, -90, -100-Ansprechraten und der *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI)-Werte 0 oder 1 wurden ebenfalls über den gesamten Zeitraum von 52 Wochen aufrechterhalten.

Darüber hinaus waren die Ansprechraten von PASI 75, IGA 0 oder 1 und PASI 90 in den Wochen 12 und 52 sowohl für die Niedrig- als auch für die Hochdosisgruppen von Secukinumab höher als die Ansprechraten der mit Etanercept behandelten Patienten (siehe Tabelle 8).

Nach Woche 12 war die Wirksamkeit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab vergleichbar, obwohl die Wirksamkeit der hohen Dosis bei Patienten mit ≥50 kg höher war. Die Sicherheitsprofile der niedrigen Dosis und der hohen Dosis waren vergleichbar und stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein.

Tabelle 8 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Psoriasis in den Wochen 12 und 52 (pädiatrische Psoriasis-Studie 1)*

Ansprech-kriterium	Behandlungsvergleich 'Test' vs. 'Kontrolle'	'Test' n**/m (%)	'Kontrolle' n**/m (%)	Odds-Ratio-Schätzer (95-%-KI)	p-Wert
		in Woche 12***			
PASI 75	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	Secukinumab niedrige Dosis vs. Placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	Secukinumab hohe Dosis vs. Placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
		in Woche 52			
PASI 75	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	Secukinumab niedrige Dosis vs. Etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	Secukinumab hohe Dosis vs. Etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* Bei fehlenden Daten erfolgte eine Imputation als *Non-Responder*
** n = Anzahl der *Responder*, m = Anzahl der auswertbaren Patienten
*** verlängertes Zeitfenster für Visiten in Woche 12
Odds Ratio, 95-%-Konfidenzintervall und p-Wert stammen aus einem exakten Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, Körpergewichtskategorie bei Baseline und Alterskategorie als Faktoren

Ein höherer Anteil der mit Secukinumab behandelten pädiatrischen Patienten berichtete über eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen an einem CDLQI-Score von 0 oder 1 im Vergleich zu Placebo in Woche 12 (niedrige Dosis 44,7 %, hohe Dosis 50 %, Placebo 15 %). Im weiteren Verlauf bis einschließlich Woche 52 zeigten beide Secukinumab-Dosisgruppen eine numerisch höhere Verbesserung als die Etanercept-Gruppe (niedrige Dosis 60,6 %, hohe Dosis 66,7 %, Etanercept 44,4 %).

Mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis
Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und des Zusammenhangs zwischen Exposition und Ansprechen bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und aufgrund der Ähnlichkeit des Krankheitsverlaufs, der Pathophysiologie und der Arzneimittelwirkung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten bei gleichem Expositionslevel, wurde die Wirksamkeit von Secukinumab auch für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit mittelschwerer Plaque-Psoriasis prognostiziert.

Darüber hinaus wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Secukinumab in einer offenen, zweiarmigen, parallelen, multizentrischen Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis <18 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, definiert anhand eines PASI-Scores ≥12, eines IGA-mod-2011-Scores von ≥3 und einer BSA-Beteiligung von ≥10 %, die für eine systemische Therapie in Frage kamen, untersucht.

In der pädiatrischen Psoriasis-Studie 2 wurden 84 Patienten untersucht, die in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4 auf eine niedrige Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <50 kg oder 150 mg bei Körpergewicht ≥50 kg) oder eine hohe Dosis Secukinumab (75 mg bei Körpergewicht <25 kg, 150 mg bei Körpergewicht zwischen ≥25 kg und <50 kg oder 300 mg bei Körpergewicht ≥50 kg), gefolgt von der gleichen Dosis alle 4 Wochen, randomisiert wurden. Die Verteilung der Patienten nach Körpergewicht und Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ist in Tabelle 9 beschrieben.

Tabelle 9 Verteilung der Patienten nach Körpergewicht in der pädiatrischen Psoriasis-Studie 2

Subgruppen	Beschreibung	Secukinumab niedrige Dosis n=42	Secukinumab hohe Dosis n=42	Gesamt N=84
Alter	6 bis <12 Jahre	17	16	33
	≥12 bis <18 Jahre	25	26	51
Körpergewicht	<25 kg	4	4	8
	≥25 bis <50 kg	13	12	25
	≥50 kg	25	26	51

Die co-primären Endpunkte waren der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" (0 oder 1) erreichten.

Die Wirksamkeit sowohl der niedrigen als auch der hohen Dosis von Secukinumab war vergleichbar und zeigte für die co-primären Endpunkte eine statistisch signifikante Verbesserung im historischen Vergleich gegenüber Placebo. Die geschätzte A-posteriori-Wahrscheinlichkeit eines positiven Behandlungseffekts betrug 100 %.

Die Patienten wurden bezüglich der Wirksamkeit über einen Zeitraum von 52 Wochen nach der ersten Verabreichung untersucht. Die Wirksamkeit (definiert als PASI-75-Ansprechen und IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" [0 oder 1]) wurde bereits bei der ersten Visite nach Baseline in Woche 2 beobachtet. Der Anteil der Patienten, die ein PASI-75-Ansprechen und ein IGA-mod-2011-Ansprechen von „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" (0 oder 1) erreichten, stieg bis zu Woche 24 an und wurde bis Woche 52 aufrechterhalten. Verbesserungen des PASI 90 und PASI 100 wurden ebenfalls in Woche 12 beobachtet, stiegen bis zu Woche 24 an und wurden bis Woche 52 aufrechterhalten (siehe Tabelle 10).

Die Sicherheitsprofile der niedrigen Dosis und der hohen Dosis waren ebenfalls vergleichbar und stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein.

Tabelle 10 Zusammenfassung des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis in den Wochen 12 und 52 (pädiatrische Psoriasis-Studie 2)*

	Woche 12		Woche 52	
	Secukinumab niedrige Dosis	Secukinumab hohe Dosis	Secukinumab niedrige Dosis	Secukinumab hohe Dosis
Anzahl an Patienten	42	42	42	42
PASI-75-Ansprechen n (%)	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	37 (88,1 %)	38 (90,5 %)
IGA-mod-2011-Ansprechen „symptomfrei" oder „fast symptomfrei" n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	36 (85,7 %)	35 (83,3 %)
PASI-90-Ansprechen n (%)	29 (69 %)	32 (76,2 %)	32 (76,2 %)	35 (83,3 %)
PASI-100-Ansprechen n (%)	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	22 (52,4 %)	29 (69,0 %)
* Bei fehlenden Daten erfolgte eine Imputation als *Non-Responder*				

Diese Ergebnisse bei Kindern und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bestätigten die oben erwähnten prädiktiven Annahmen, basierend auf der Wirksamkeit und des Zusammenhangs zwischen Exposition und Ansprechen bei erwachsenen Patienten.

In der Gruppe mit niedriger Dosis erreichten 50 % bzw. 70,7 % der Patienten in den Wochen 12 bzw. 52 einen CDLQI-Wert von 0 oder 1. In der Gruppe mit hoher Dosis erreichten 61,9 % und 70,3 % der Patienten in den Wochen 12 bzw. 52 einen CDLQI-Wert von 0 oder 1.

Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)

Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) und juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab wurde bei 86 Patienten in einer dreiteiligen, doppelblinden, placebokontrollierten, ereignisgesteuerten, randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten im Alter von 2 bis <18 Jahren mit aktiver EAA oder JPsA untersucht, die anhand der modifizierten JIA-Klassifizierungskriterien der Internationalen Liga der Vereinigungen für Rheumatologie (ILAR) diagnostiziert wurden. Die Studie bestand aus einem offenen Teil (Teil 1), in dem alle Patienten bis Woche 12 Secukinumab erhielten. Patienten, die in Woche 12 ein JIA-ACR-30-Ansprechen zeigten, nahmen an der doppelblinden Phase (Teil 2) teil und wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder die Behandlung mit Secukinumab fortzusetzen oder eine Behandlung mit Placebo zu beginnen (randomisiertes Absetzen), und zwar bis Woche 104 oder bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs. Patienten, bei denen ein Krankheitsschub auftrat, wurden anschließend offen bis Woche 104 mit Secukinumab behandelt (Teil 3).

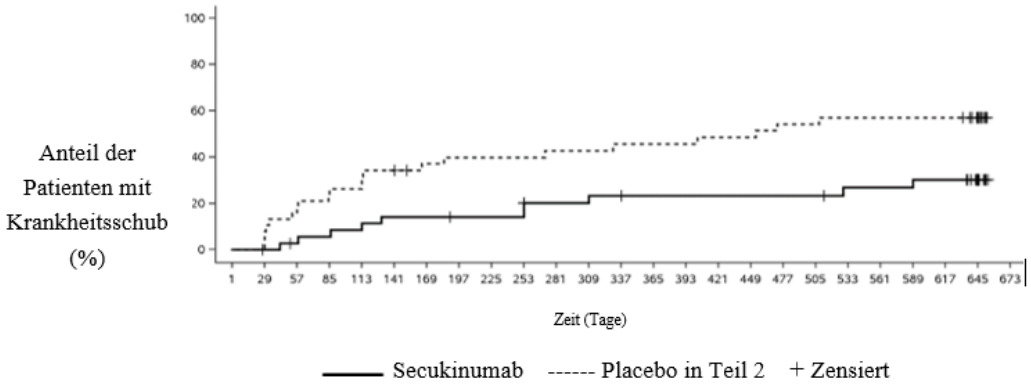
Die JIA-Subtypen der Patienten bei Studieneintritt waren: 60,5 % EAA und 39,5 % JPsA, die entweder unzureichend auf ≥1 krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) und ≥1 nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ansprachen oder diese nicht vertrugen. Bei Studienbeginn wurden 65,1 % der Patienten mit MTX behandelt (63,5 % [33/52] der EAA-Patienten und 67,6 % [23/34] der JPsA-Patienten). 12 von 52 EAA-Patienten nahmen begleitend Sulfasalazin ein (23,1 %). Patienten mit einem Körpergewicht zu Studienbeginn <50 kg (n=30) erhielten 75 mg Secukinumab, Patienten mit einem Körpergewicht ≥50 kg (n=56) erhielten 150 mg Secukinumab. Das Alter bei Studienbeginn reichte von 2 bis 17 Jahren, wobei 3 Patienten zwischen 2 und <6 Jahren, 22 Patienten zwischen 6 und <12 Jahren und 61 Patienten zwischen 12 und <18 Jahren waren. Bei Studienbeginn lag der *Juvenile Arthritis Disease Activity Score* (JADAS)-27 bei 15,1 (SD: 7,1).

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs in der Phase des randomisierten Absetzens (Teil 2). Ein Krankheitsschub wurde definiert als eine ≥30%ige Verschlechterung bei mindestens drei der sechs JIA-ACR-Ansprechkriterien und eine ≥30%ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der sechs JIA-ACR-Ansprechkriterien und mindestens zwei betroffenen Gelenken.

Am Ende von Teil 1 zeigten 75 von 86 (87,2 %) Patienten ein JIA-ACR-30-Ansprechen und nahmen an Teil 2 teil.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, indem sie eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs bei den mit Secukinumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo in Teil 2 nachwies. Das Risiko eines Krankheitsschubs wurde bei den mit Secukinumab behandelten Patienten im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten in Teil 2 um 72 % reduziert (*Hazard Ratio*=0,28, 95-%-KI: 0,13 bis 0,63, p<0,001) (Abbildung 2 und Tabelle 11). Im Verlauf von Teil 2 traten bei insgesamt 21 Patienten in der Placebogruppe Krankheitsschübe auf (11 JPsA und 10 EAA), im Vergleich zu 10 Patienten in der Secukinumab-Gruppe (4 JPsA und 6 EAA).

Abbildung 2 **Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs in Teil 2**



Anzahl der Patienten unter Risiko

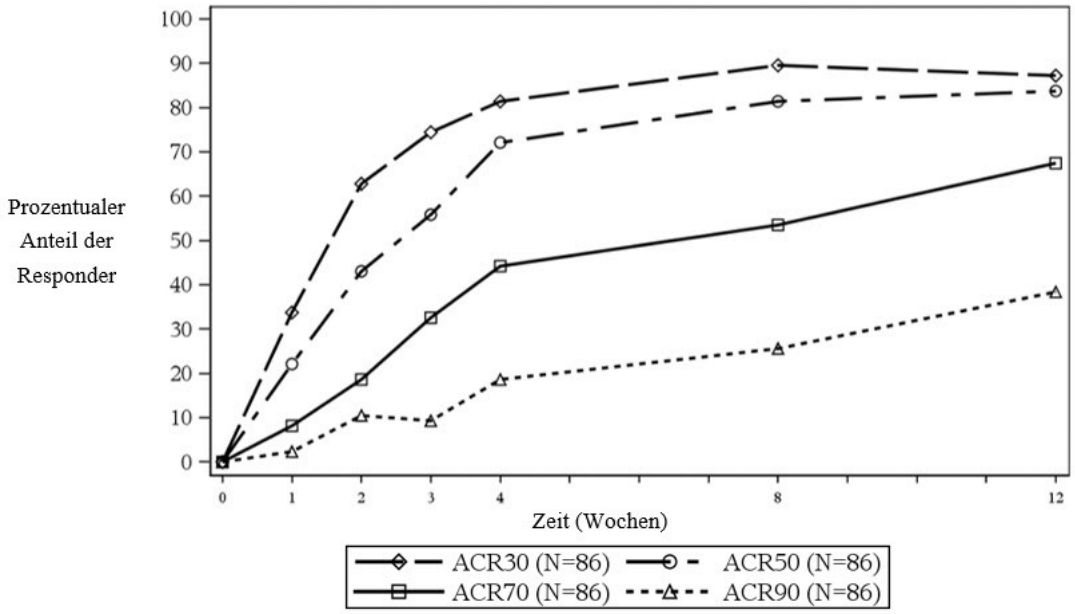
Secukinumab	37	36	34	33	32	30	30	29	29	29	25	25	24	23	23	23	23	23	23	21	21	21	20	14	0
Placebo in Teil 2	38	38	32	29	28	25	22	21	21	21	20	20	19	19	19	18	18	16	16	15	15	15	15	10	0

Tabelle 11 Ereigniszeitanalyse der Zeit bis zum Auftreten eines Krankheitsschubs – Teil 2

	Secukinumab (N=37)	Placebo in Teil 2 (N=38)
Anzahl an Krankheitsschüben am Ende von Teil 2, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Kaplan-Meier-Schätzer:		
Median, in Tagen (95-%-KI)	NB (NB; NB)	453,0 (114,0; NB)
Anteil krankheitsschub-freier Patienten nach 6 Monaten (95-%-KI)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
Anteil krankheitsschub-freier Patienten nach 12 Monaten (95-%-KI)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
Anteil krankheitsschub-freier Patienten nach 18 Monaten (95-%-KI)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
Hazard Ratio zu Placebo: Schätzer (95-%-KI)	0,28 (0,13; 0,63)	
Stratifizierter p-Wert (Log-Rank-Test)	<0,001**	
Die Analyse wurde mit allen randomisierten Patienten durchgeführt, die in Teil 2 mindestens eine Dosis des Studienarzneimittels erhielten. Secukinumab: alle Patienten, die kein Placebo einnahmen. Placebo in Teil 2: alle Patienten, die in Teil 2 Placebo und in einer anderen Studienphase Secukinumab einnahmen. NB = Nicht berechenbar. ** = Statistisch signifikant bei einseitigem Signifikanzniveau 0,025.		

Im offenen Teil 1 erhielten alle Patienten Secukinumab bis Woche 12. In Woche 12 sprachen 83,7 %, 67,4 % bzw. 38,4 % der Kinder mit JIA-ACR-50, -70 bzw. -90 an (Abbildung 3). Der Eintritt der Wirkung von Secukinumab erfolgte bereits in Woche 1. In Woche 12 lag der JADAS-27-Score bei 4,64 (SD: 4,73) und die mittlere Veränderung des JADAS-27-Scores gegenüber dem Ausgangswert betrug -10,487 (SD: 7,23).

Abbildung 3 **JIA-ACR-30/50/70/90-Ansprechen für Studienteilnehmer bis Woche 12 in Teil 1***



*Bei fehlenden Daten erfolgte eine Imputation als Non-Responder

Die Daten in der Altersgruppe 2 bis <6 Jahre waren nicht aussagekräftig, da nur wenige Patienten unter 6 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cosentyx eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 0 Jahren bis unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis und in der pädiatrischen Altersklasse von 0 Jahren bis unter 2 Jahre in der Indikation chronische idiopathische Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die meisten pharmakokinetischen Eigenschaften, die bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Polymyalgia rheumatica beobachtet wurden, waren ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Plaque-Psoriasis
In einem Pool der beiden pädiatrischen Studien wurde den Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (im Alter von 6 bis unter 18 Jahren) Secukinumab im für Kinder und Jugendliche empfohlenen Dosierungsschema verabreicht. In Woche 24 wiesen Patienten mit einem Körpergewicht von ≥25 und <50 kg eine mittlere ± SD Steady-State-Talkonzentration von 19,8 ± 6,96 µg/ml (n=24) nach der Gabe von 75 mg Secukinumab auf. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥50 kg wiesen eine mittlere ± SD Talkonzentration von 27,3 ± 10,1 µg/ml (n=36) nach der Gabe von 150 mg Secukinumab auf. Die mittlere ± SD Steady-State-Talkonzentration bei Patienten mit einem Körpergewicht von <25 kg (n=8) betrug 32,6 ± 10,8 µg/ml in Woche 24 nach der Gabe der 75-mg-Dosis.

Juvenile idiopathische Arthritis
In einer pädiatrischen Studie wurde EAA- und JPsA-Patienten (im Alter von 2 bis unter 18 Jahren) Secukinumab in der empfohlenen pädiatrischen Dosierung verabreicht. In Woche 24 hatten Patienten mit einem Gewicht von <50 kg bzw. ≥50 kg eine mittlere ± SD Steady-State-Talkonzentration von 25,2 ± 5,45 µg/ml (n=10) bzw. 27,9 ± 9,57 µg/ml (n=19).

Erwachsene

Resorption
Bei gesunden Probanden wurden zwischen 2 und 14 Tagen nach einer subkutanen Einzeldosis von 300 mg in flüssiger Formulierung Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von 43,2 ± 10,4 µg/ml erreicht.

Nach einer subkutanen Einzeldosis von entweder 150 mg oder 300 mg bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik 5 bis 6 Tage nach Gabe Spitzenkonzentrationen von Secukinumab im Serum von 13,7 ± 4,8 µg/ml bzw. 27,3 ± 9,5 µg/ml erreicht.

Bei anfänglich wöchentlicher Anwendung im ersten Monat betrug gemäß einer Analyse der Populationspharmakokinetik die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration 31 bis 34 Tage.

In Datensimulationen betrugen die Spitzenkonzentrationen im Steady-State ($C_{max,ss}$) nach subkutaner Anwendung von 150 mg oder 300 mg 27,6 µg/ml bzw. 55,2 µg/ml. Die populationspharmakokinetische Analyse legt nahe, dass unter monatlichen Dosierungsregimes der Steady-State nach 20 Wochen erreicht wird.

Verglichen mit der Exposition nach einer Einzeldosis zeigte die populationspharmakokinetische Analyse, dass Patienten nach wiederholten monatlichen Erhaltungsdosen einen 2-fachen Anstieg der Spitzenkonzentrationen im Serum und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) aufwiesen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Secukinumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis mit einer mittleren absoluten Bioverfügbarkeit von 73 % resorbiert wurde. Über alle Studien hinweg wurden für die absolute Bioverfügbarkeit Werte im Bereich von 60 bis 77 % berechnet.

Die Bioverfügbarkeit von Secukinumab bei PsA-Patienten belief sich auf Grundlage des populationspharmakokinetischen Modells auf 85 %.

Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis war die systemische Exposition mit Secukinumab nach einer einmaligen subkutanen Injektion von 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ähnlich wie die zuvor beobachtete Exposition nach zwei Injektionen von 150 mg.

Verteilung
Das mittlere Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (V_z) nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis bei Patienten mit Plaque-Psoriasis lag im Bereich von 7,10 bis 8,60 Liter, was auf eine begrenzte Verteilung von Secukinumab in periphere Kompartimente hindeutet.

Biotransformation
Der Großteil der IgG-Elimination erfolgt über intrazellulären Katabolismus nach einer Flüssigphasen- oder rezeptorvermittelten Endozytose.

Elimination
Die mittlere systemische Clearance (CL) nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis bei Patienten mit Plaque-Psoriasis lag im Bereich von 0,13 bis 0,36 l/Tag. In einer Analyse der Populationspharmakokinetik betrug die mittlere systemische Clearance (CL) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis 0,19 l/Tag. Das Geschlecht hatte keine Auswirkungen auf die CL. Die Clearance war dosis- und zeitunabhängig.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse auf 27 Tage geschätzt und lag über alle Psoriasis-Studien mit intravenöser Gabe hinweg in einem Bereich von 18 bis 46 Tagen.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Pharmakokinetik von Secukinumab nach Einzel- und Mehrfachgabe bei Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde in mehreren Studien ermittelt, in denen intravenöse Dosen von 1 x 0,3 mg/kg bis 3 x 10 mg/kg und subkutane Dosen von 1 x 25 mg bis zu mehrfachen Dosen von 300 mg angewendet wurden. Die Exposition verhielt sich über alle Dosierungsregimes hinweg dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion
Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Die renale Elimination von intaktem Secukinumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, dürfte gering und von untergeordneter Bedeutung sein. IgGs werden hauptsächlich über den katabolen Stoffwechsel eliminiert, und es ist nicht zu erwarten, dass eine eingeschränkte Leberfunktion Einfluss auf die Clearance von Secukinumab hat.

Auswirkung des Gewichts auf die Pharmakokinetik
Clearance und Verteilungsvolumen von Secukinumab nehmen mit steigendem Körpergewicht zu.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität oder zur Gewebe-Kreuzreaktivität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen (Erwachsene oder Kinder und Jugendliche) erkennen.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Beurteilung des kanzerogenen Potenzials von Secukinumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Methionin
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Falls nötig, kann Cosentyx ungekühlt für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Tagen bei Raumtemperatur nicht über 30 °C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist erhältlich in einer vorgefüllten 0,5-ml-Glasspritze mit einem Silikon-beschichteten Brombutylkautschuk-Kolbenstopfen, einer eingesetzten Nadel (27 G x ½") und einer starren Nadelschutzkappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk, zusammengesetzt in einem automatischen Nadelschutz aus Polycarbonat.

Cosentyx 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze ist in Einzelpackungen mit 1 Fertigspritze und in Bündelpackungen, die 3 (3 Packungen à 1) Fertigspritzen enthalten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Cosentyx 75 mg Injektionslösung steht in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch für die individuelle Anwendung zur Verfügung. Die Fertigspritze sollte 20 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annehmen kann.

Vor der Anwendung wird empfohlen, die Fertigspritze visuell zu prüfen. Die Flüssigkeit sollte klar sein. Ihre Farbe kann farblos bis gelblich sein. Es könnte ein Luftbläschen zu sehen sein, was normal ist. Nicht verwenden, wenn die Flüssigkeit deutlich sichtbare Partikel enthält, trübe erscheint oder eine eindeutig braune Färbung aufweist. Ausführliche Anwendungshinweise finden sich in der Packungsbeilage.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/980/012-013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 03. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

V010