

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Fertigspritze enthält 150 mg Secukinumab* in 1 ml.

*Secukinumab ist ein gegen Interleukin-17A gerichteter, rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper. Secukinumab gehört zur IgG1/κ-Klasse und wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) produziert.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung in einer Fertigspritze (Injektionszubereitung)

Die Lösung ist klar und farblos bis gelblich.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

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 Psoriasis erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Secukinumab als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2 und 3, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen beginnend ab Woche 4. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht.

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht 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 zu Verbesserungen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nieren-/Leberfunktion

Cosentyx wurde bei diesen Patientengruppen nicht untersucht. Es können keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren

ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Die Patienten können sich Cosentyx selbst injizieren, 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 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

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen 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

Infektionen

Cosentyx kann das Infektionsrisiko erhöhen. In klinischen Studien wurden bei Patienten unter Behandlung mit Cosentyx 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 Cosentyx 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).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Vorgeschichte sollte Cosentyx 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 Cosentyx sollte bis zum Abklingen der Infektion unterbrochen werden.

In klinischen Studien wurde keine erhöhte Anfälligkeit für Tuberkulose festgestellt. Cosentyx sollte bei Patienten mit aktiver Tuberkulose jedoch nicht angewendet werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose ist vor Beginn einer Behandlung mit Cosentyx eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen.

Morbus Crohn

Die Verschreibung von Cosentyx bei Patienten mit Morbus Crohn sollte vorsichtig erfolgen, da in klinischen Studien sowohl

unter Cosentyx als auch unter Placebo Exazerbationen des Morbus Crohn beobachtet wurden, die in einigen Fällen schwerwiegend waren. Patienten, die mit Cosentyx behandelt werden und an Morbus Crohn leiden, sollten engmaschig überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Falls es zu anaphylaktischen oder sonstigen schwerwiegenden allergischen Reaktionen kommt, sollte die Behandlung mit Cosentyx sofort beendet und geeignete Therapie-maßnahmen eingeleitet werden.

Personen mit Latempfindlichkeit

Die abnehmbare Nadelschutzkappe der Cosentyx Fertigspritze enthält ein Naturlatex-Derivat. In der abnehmbaren Nadelschutzkappe wurde bislang kein Naturlatex nachgewiesen. Die Anwendung von Cosentyx Fertigspritzen 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 Cosentyx angewendet werden.

Patienten unter Behandlung mit Cosentyx 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 Cosentyx die humorale Immunantwort auf die Meningokokken- bzw. Influenza-Impfstoffe nicht unterdrückt.

Gleichzeitige immunsuppressive Therapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx in Kombination mit Immunsuppressiva (einschließlich Biologika) oder einer Phototherapie wurden in Psoriasis-Studien nicht untersucht (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen beim Menschen durchgeführt. Es gibt keine direkten Belege für eine Rolle von IL-17A bei der Expression von CYP450-Enzymen. Die Bildung mancher CYP450-Enzyme wird bei chronischer Entzündung unter erhöhte Konzentrationen von Zytokinen unterdrückt. Somit könnten entzündungshemmende Behandlungen, wie z. B. mit dem IL-17A-Inhibitor Secukinumab, zu einer Normalisierung der CYP450-Enzymspiegel führen und begleitend zu einer geringeren Exposition mit durch CYP450 metabolisierten Komedikationen. Deshalb kann ein klinisch relevanter Effekt auf CYP450-Substrate mit engem therapeutischen Index, bei denen die Dosis individuell

angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Initiierung einer Secukinumab-Therapie bei Patienten, die mit derartigen Arzneimitteln behandelt werden, sollte ein therapeutisches Monitoring erwogen werden.

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 Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (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 Cosentyx-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 (siehe Abschnitt 5.3).

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
Insgesamt wurden 4.498 Patienten im Rahmen von verblindeten und offenen klinischen Studien zu verschiedenen Anwendungsgebieten (Plaque-Psoriasis und andere Autoimmunkrankheiten) mit Cosentyx behandelt. Davon erhielten 1.900 Patienten mindestens ein Jahr lang Cosentyx, was einer Exposition von 3.588 Patientenjahren entspricht.

Vier placebokontrollierte Phase-III-Studien zur Plaque-Psoriasis wurden gepoolt, um die Sicherheit von Cosentyx im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen nach Therapiebeginn zu beurteilen. Insgesamt wurden die Daten von 2.076 Patienten ausgewertet (692 Patienten

unter 150 mg, 690 Patienten unter 300 mg und 694 Patienten unter Placebo).

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren Infektionen der oberen Atemwege (am häufigsten Nasopharyngitis, Rhinitis). Die Mehrzahl der unerwünschten Wirkungen war von milder bis moderater Ausprägung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten UAW (Tabelle 1) werden nach MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die UAW nach abnehmender Häufigkeit geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die entsprechenden Häufigkeitskategorien der jeweiligen unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Phasen der klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis (Behandlung von insgesamt 1.382 Patienten mit Cosentyx und 694 Patienten mit Placebo über bis zu 12 Wochen) wurde bei 28,7 % der Patienten unter Cosentyx gegenüber 18,9 % der Patienten unter Placebo über Infektionen berichtet. Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht-schwer-

wiegende 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 Cosentyx und bei 0,3 % der Patienten unter Placebo auf (siehe Abschnitt 4.4).

Über die gesamte Behandlungsphase hinweg (insgesamt 3.430 mit Cosentyx behandelte Patienten, die meisten von ihnen über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen) wurde bei 47,5 % der Patienten unter Cosentyx über Infektionen berichtet (0,9 pro Patientenbeobachtungsjahr). Schwerwiegende Infektionen traten bei 1,2 % der Patienten unter Cosentyx auf (0,015 pro Patientenbeobachtungsjahr).

Neutropenie

Neutropenie wurde mit Secukinumab häufiger beobachtet als mit Placebo, aber die meisten Fälle waren mild, vorübergehend und reversibel. Eine Neutropenie < 1,0–0,5 × 10⁹/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 Cosentyx erforderten.

Tabelle 1 Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien¹⁾

Systemorganklasse		Cosentyx		Placebo (N = 694) n (%)
		300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)
Häufig	Oraler Herpes	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)
Gelegentlich	Orale Candidose	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)
Gelegentlich	Tinea pedis	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)
Gelegentlich	Otitis externa	5 (0,7)	3 (0,4)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Gelegentlich	Neutropenie	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)
Augenerkrankungen				
Gelegentlich	Konjunktivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Häufig	Rhinorrhö	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Häufig	Diarrhö	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Häufig	Urtikaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)

¹⁾ Patienten mit Plaque-Psoriasis in placebokontrollierten klinischen Studien (Phase III), die bis zu 12 Wochen lang 300 mg, 150 mg oder Placebo erhalten haben
Hinweis: Ein einziger Fall von anaphylaktischer Reaktion wurde, wie unten beschrieben, in einer Nicht-Psoriasis-Studie beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

In klinischen Studien wurden Urtikaria sowie ein Fall einer anaphylaktischen Reaktion gegen Cosentyx beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Bei weniger als 1 % der mit Cosentyx behandelten Patienten ist es über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Secukinumab gekommen. Bei etwa der Hälfte der unter Behandlung aufgetretenen Antikörper gegen den Wirkstoff handelte es sich um neutralisierende Antikörper. Dies ging jedoch nicht mit einem Wirkungsverlust oder pharmakokinetischen Anomalien einher.

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 keine Fälle einer Überdosierung gemeldet.

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 unerwünschten Wirkungen 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 Autoimmunerkrankungen 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 eine Schlüsselrolle und ist bei Patienten mit Plaque-Psoriasis in von Läsionen betroffenen Hautarealen im Gegensatz zu Hautarealen ohne Läsionen hochreguliert.

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cosentyx wurden in vier randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien an Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine Phototherapie oder systemische Therapie infrage kamen, beurteilt [ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cosentyx 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 Cosentyx zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2 und 3 und anschließend, ab Woche 4, die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. In der Psoriasis-Studie 2 (FIXTURE) wurden 1.306 Patienten ausgewertet. Patienten, die per Randomisierung Cosentyx zugeteilt wurden, erhielten Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2 und 3 und anschließend, ab Woche 4, 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 Cosentyx (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 Cosentyx-Selbstverabreichung mit Hilfe der Fertigspritze zu bewerten. In der Psoriasis-Studie 4 (JUNCTURE) wurden 182 Patienten, die einen Fertigen verwendeten, nach 12-wöchiger Behandlung im Vergleich zu Placebo ausgewertet, um Sicherheit, Verträglichkeit und Benutzerfreundlichkeit einer Cosentyx-Selbstverabreichung mit Hilfe des Fertigen zu bewerten. In beiden Studien (Studie 3 und Studie 4) erhielten Patienten, die per Randomisierung Cosentyx zugeteilt wurden, Dosen von 150 mg oder 300 mg in den Wochen 0, 1, 2 und 3 und anschließend, ab Woche 4, die gleiche Dosis in monatlichen Abständen. Die Patienten wurden zudem per Randomisierung einer Behandlung mit Placebo in den Wochen 0, 1, 2 und 3 und danach, ab Woche 4, mit der gleichen Dosis in monatlichen Abständen zugeteilt.

In der Psoriasis-Studie 5 (SCULPTURE) wurden 966 Patienten ausgewertet. Alle Patienten erhielten Cosentyx 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 2 und 3). Die Dosis von 300 mg führte in allen Studien über die Wirksamkeitseindpunkte 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.

Siehe Tabelle 2 und 3 auf Seite 4

Cosentyx 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

Tabelle 2 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 = mittel-schwer“ 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 3 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

mit begleitender Psoriasis-Arthritis bei Studienbeginn waren vergleichbar mit denen in der gesamten Plaque-Psoriasis-Population.

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

Siehe Abbildung 1

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.

Kinder und Jugendliche

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cosentyx in der Indikation Plaque-Psoriasis eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in der pädiatrischen Altersklasse von 6 Jahren bis unter 18 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

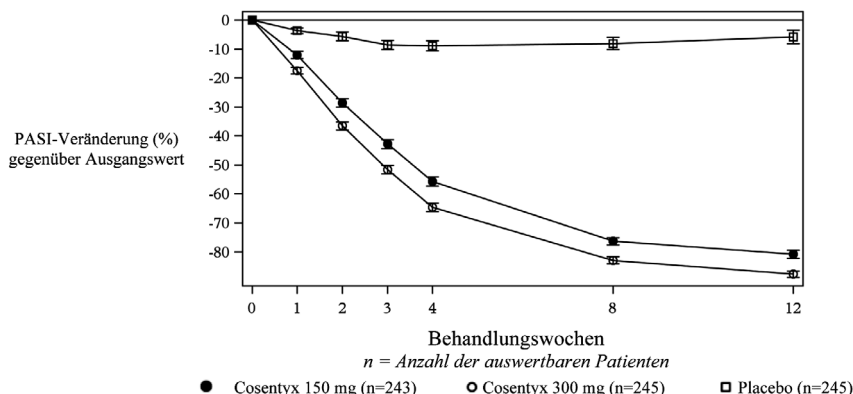
Resorption

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.

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



In Datensimulationen betragen 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.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen während der terminalen Phase (V_d) 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 × 0,3 mg/kg bis 3 × 10 mg/kg und subkutane Dosen von 1 × 25 mg bis zu mehrfachen Dosen von 300 mg angewendet wurden. Die Exposition verhielt sich über alle Dosierungsregimes hinweg dosisproportional.

Ältere Patienten

Von den 3.430 Patienten mit Plaque-Psoriasis, die im Rahmen klinischer Studien mit Cosentyx behandelt wurden, waren insgesamt 230 Patienten mindestens 65 Jahre alt oder älter und 32 Patienten waren 75 Jahre alt oder älter.

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit einer begrenzten Anzahl älterer Patienten (n = 71 für Alter ≥ 65 Jahre und n = 7 für Alter ≥ 75 Jahre) war die Clearance bei älteren Patienten mit der Clearance bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion liegen keine pharmakokinetischen Daten vor. Die renale Elimination von intaktem Cosentyx, 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 Cosentyx hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Untersuchungen zur Gewebekreuzreaktivität sowie Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktionstoxizität, durchgeführt mit Secukinumab oder einem murinen Anti-Maus-IL-17A-Antikörper, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Da Secukinumab an IL-17A von Cynomolgus-Affen und Menschen bindet, wurde die Sicherheit von Secukinumab bei Cynomolgus-Affen untersucht. Nach subkutaner Applikation bei Cynomolgus-Affen über bis zu 13 Wochen sowie nach intravenöser

Applikation über bis zu 26 Wochen (einschließlich Beurteilungen der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Immunogenität und Immuntoxizität [z. B. T-Zell-abhängige Antikörperantwort und Aktivität von NK-Zellen]) wurden keine unerwünschten Wirkungen von Secukinumab beobachtet. Die bei Affen nach 13 wöchentlichen Applikationen subkutaner Dosen von 150 mg/kg ermittelten mittleren Serumkonzentrationen waren erheblich höher als die prognostizierte mittlere Serumkonzentration, die bei Psoriasis-Patienten unter der höchsten klinischen Dosis erwartet wird. Antikörper gegen Secukinumab wurden nur bei einem der exponierten Tiere nachgewiesen. Bei Applikation von Secukinumab auf normales menschliches Gewebe wurde keine nicht-spezifische Gewebe-Kreuzreaktivität festgestellt.

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

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an Cynomolgus-Affen zeigte Secukinumab bei Anwendung während der gesamten Organogenese und späten Gestation keine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Teratogenität.

In Studien an Mäusen zur Fertilität, frühen embryonalen sowie prä- und postnatalen Entwicklung wurden keine unerwünschten Wirkungen eines murinen Anti-Maus-IL-17A-Antikörpers beobachtet. Die hohe Dosis, die in diesen Studien eingesetzt wurde, lag über der maximalen effektiven Dosis im Sinne einer IL-17A-Suppression und -Aktivität (siehe Abschnitt 4.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
L-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

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cosentyx steht in einer vorgefüllten 1-ml-Glasspritze mit einem Flurotec-beschichteten Kolbenstopfen, einer eingesetzten Nadel (27G x 1/2") und einer starren Nadelschutzkappe aus Styrol-Butadien-Kautschuk zur Verfügung, zusammengebaut in einer pas-

siven Sicherheitsvorrichtung aus Polykarbonat.

Cosentyx ist in Einzelpackungen mit 1 oder 2 Fertigspritzen und in Bündelpackungen, die 6 (3 Packungen à 2) 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 150 mg Injektionslösung steht in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch für die individuelle Anwendung zur Verfügung. Die Fertigspritze nicht schütteln oder einfrieren. Die Fertigspritze sollte 20 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden, damit sie Raumtemperatur annimmt.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

EU/1/14/980/002
EU/1/14/980/003
EU/1/14/980/006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15.01.2015

10. Stand der Information

April 2015

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

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt