

1. IME ZDRAVILA

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 150 mg sekukinumaba v 1 ml.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 300 mg sekukinumaba v 2 ml.

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 150 mg sekukinumaba v 1 ml.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 mg sekukinumaba v 2 ml.

Sekukinumab je rekombinantno popolnoma humano monoklonsko protitelo, pridobljeno s pomočjo ovarijskih celic kitajskega hrčka (celic CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra in brezbarvna do nekoliko rumenkasta.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Psoriaza s plaki pri odraslih

Zdravilo Cosentyx je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih, ki so primerni za sistemsko zdravljenje.

Psoriaza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Cosentyx je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri otrocih in mladostnikih, ki so stari najmanj 6 let in so primerni za sistemsko zdravljenje.

Supurativni hidradenitis (HS - hidradenitis suppurativa)

Zdravilo Cosentyx je indicirano za zdravljenje aktivnega zmerne do hudega supurativnega hidradenitisa (inverznih aken) pri odraslih z nezadostnim odzivom na konvencionalno sistemsko

zdravljenje HS (glejte poglavje 5.1).

Psoriatični artritis

Zdravilo Cosentyx je kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zdravljenje aktivnega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih z nezadostnim odzivom na predhodno zdravljenje z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) (glejte poglavje 5.1).

Aksialni spondiloartritis (axSpA - axial spondyloarthritis)

Ankilozirajoči spondilitis (AS - radiografski aksialni spondiloartritis)

Zdravilo Cosentyx je indicirano za zdravljenje aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih z nezadostnim odzivom na konvencionalno terapijo.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS (nr-axSpA - non-radiographic axial spondyloarthritis)

Zdravilo Cosentyx je indicirano za zdravljenje aktivnega aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za AS z objektivnimi znaki vnetja, na katerega kažejo zvišane vrednosti C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali znaki pri magnetnoresonančnem (MR) slikanju, pri odraslih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis v povezavi z entezitisom (ERA - enthesitis-related arthritis)

Zdravilo Cosentyx je samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX) indicirano za zdravljenje aktivnega artritisa v povezavi z entezitisom pri bolnikih, ki so stari 6 let ali več in pri katerih ni prišlo do zadostnega odziva na konvencionalno zdravljenje ali takega zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

Juvenilni psoriatični artritis (JPsA)

Zdravilo Cosentyx je samostojno ali v kombinaciji z metotreksatom (MTX) indicirano za zdravljenje aktivnega juvenilnega psoriatičnega artritisa pri bolnikih, ki so stari 6 let ali več in pri katerih ni prišlo do zadostnega odziva na konvencionalno zdravljenje ali takega zdravljenja ne prenašajo (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Cosentyx je namenjeno uporabi po navodilih in pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem bolezni, za katere je indicirano zdravilo Cosentyx.

Odmerjanje

Psoriza s plaki pri odraslih

Priporočeni odmerek je 300 mg sekukinumaba s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Glede na klinični odziv lahko bolnikom s telesno maso 90 kg ali več še bolj koristi vzdrževalni odmerek 300 mg enkrat na 2 tedna. Bolnik prejme vsak 300-miligramski odmerek v obliki ene subkutane injekcije po 300 mg ali dveh subkutanih injekcij po 150 mg.

Psoriza s plaki pri pediatričnih bolnikih (mladostnikih in otrocih, ki so stari najmanj 6 let)

Priporočeni odmerek temelji na telesni masi (preglednica 1) in se ga odmerja s subkutano injekcijo z začetnim odmerjanjem v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Vsak 75-miligramski odmerek bolnik prejme z eno subkutano injekcijo po 75 mg. Vsak 150-miligramski odmerek bolnik prejme z eno subkutano injekcijo po 150 mg. Vsak 300-miligramski odmerek bolnik prejme v obliki ene subkutane injekcije po 300 mg ali dveh subkutanih injekcij po 150 mg.

Preglednica 1 Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike s psoriazom s plaki

Telesna masa v času odmerjanja	Priporočeni odmerek
<25 kg	75 mg
25 do <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (* odmerek je mogoče zvišati na 300 mg)

* Nekaterim bolnikom dodatno koristi uporaba višjega odmerka.

150-miligramska in 300-miligramska formulacija raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi oziroma v napolnjenem injekcijskem peresniku nista indicirani za odmerjanje pediatričnim bolnikom s telesno maso <50 kg. Zdravilo Cosentyx je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, ki jih je mogoče uporabiti glede na individualne potrebe zdravljenja.

Supurativni hidradenitis (HS)

Priporočeni odmerek je 300 mg sekukinumaba s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Na osnovi kliničnega odziva je mogoče vzdrževalno odmerjanje zvišati na 300 mg enkrat na 2 tedna. Bolnik prejme vsak 300-miligramski odmerek v obliki ene subkutane injekcije po 300 mg ali dveh subkutanih injekcij po 150 mg.

Psoriatični artritis

Za bolnike s sočasno zmerno do hudo psoriazom s plaki glejte priporočila za odmerjanje odraslim bolnikom s psoriazom s plaki.

Za bolnike z nezadostnim odzivom na zdravljenje z zaviralci TNF α je priporočeni odmerek 300 mg s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Bolnik prejme vsak 300-miligramski odmerek v obliki ene subkutane injekcije po 300 mg ali dveh subkutanih injekcij po 150 mg.

Za druge bolnike je priporočeni odmerek 150 mg s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Na osnovi kliničnega odziva je mogoče odmerek zvišati na 300 mg.

Aksialni spondiloartritis

Ankilozirajoči spondilitis (AS - radiografski aksialni spondiloartritis)

Priporočeni odmerek je 150 mg s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Na osnovi kliničnega odziva je mogoče odmerek zvišati na 300 mg. Bolnik prejme vsak 300-miligramski odmerek v obliki ene subkutane injekcije po 300 mg ali dveh subkutanih injekcij po 150 mg.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS

Priporočeni odmerek je 150 mg s subkutano injekcijo, in sicer z začetnim odmerjanjem enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4. Sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis v povezavi z entezitisom (ERA) in juvenilni psoriatični artritis (JPsA)

Priporočeni odmerek temelji na telesni masi (preglednica 2) in se ga odmerja s subkutano injekcijo v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa sledi vzdrževalno odmerjanje enkrat mesečno. Vsak 75-miligramski odmerek bolnik prejme z eno subkutano injekcijo po 75 mg. Vsak 150-miligramski odmerek bolnik prejme z eno subkutano injekcijo po 150 mg.

Preglednica 2 Priporočeni odmerki za juvenilni idiopatski artritis

Telesna masa v času odmerjanja	Priporočeni odmerek
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

150-miligramska in 300-miligramska formulacija raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi oziroma v napolnjenem injekcijskem peresniku nista indicirani za odmerjanje pediatričnim bolnikom s telesno maso <50 kg. Zdravilo Cosentyx je lahko na voljo v drugih jakostih in/ali oblikah, ki jih je mogoče uporabiti glede na individualne potrebe zdravljenja.

Po razpoložljivih podatkih pri vseh zgoraj navedenih indikacijah pride do kliničnega odziva običajno v 16 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih v 16 tednih zdravljenja ne pride do odziva, je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih sprva pride le do delnega odziva, se ta lahko kasneje izboljša, če bolnik prejema zdravilo več kot 16 tednov.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic/okvara jeter

Zdravila Cosentyx pri teh dveh skupinah bolnikov niso proučevali. Priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Cosentyx pri otrocih, ki imajo psoriarzo s plaki ali juvenilni idiopatski artritis (podtipa ERA ali JPsA) in so stari manj kot 6 let, še nista bili dokazani.

Varnost in učinkovitost zdravila Cosentyx pri otrocih, starih manj kot 18 let, za druge indikacije, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Cosentyx je treba odmerjati s subkutano injekcijo. Če je mogoče, se je treba pri izbiri mesta za injiciranje izogniti predelom kože, ki so prizadeti zaradi psoriaze. Injekcijske brizge oziroma injekcijskega peresnika se ne sme stresati.

Ko se bolniki naučijo tehnike subkutanega injiciranja, si lahko zdravilo Cosentyx injicirajo sami oziroma jim po ustreznem učenju tehnike injiciranja lahko zdravilo injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, in bolnikom zagotovi ustrezne kontrolne preglede. Bolnikom oziroma negovalcem je treba naročiti, naj injicirajo celotno količino zdravila Cosentyx po navodilih v priloženem Navodilu za uporabo. V priloženem Navodilu za uporabo so obširna navodila za odmerjanje zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Klinično pomembna aktivna okužba, na primer aktivna tuberkuloza (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Okužbe

Sekukinumab lahko poveča tveganje za razvoj okužb. V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, opazili resne okužbe. Pri odločanju za uporabo sekukinumaba pri bolnikih s kronično okužbo ali z anamnezo ponavljajoče se okužbe je potrebna previdnost.

Bolnikom je treba naročiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če opazijo znake ali simptome, ki kažejo na okužbo. Če pride do resne okužbe, je treba bolnika skrbno spremljati in prekiniti odmerjanje sekukinumaba, dokler okužba ni odpravljena.

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, opazili pojavljanje okužb (glejte poglavje 4.8). Večinoma je šlo za blage ali zmerne okužbe zgornjih dihal, kot je nazofaringitis, in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja.

Zaradi mehanizma delovanja sekukinumaba so v kliničnih študijah psoriaze pri uporabi sekukinumaba pogostejše poročali o okužbi sluznic in kože s kandido (kot o neželenem dogodku, ki ne sodi med resne) kot pri uporabi placeba (3,55 na 100 bolnikov-let uporabe sekukinumaba 300 mg v primerjavi z 1,00 na 100 bolnikov-let pri uporabi placeba) (glejte poglavje 4.8).

Tuberkuloza

Pri bolnikih, zdravljenih s sekukinumabom, so poročali o tuberkulozi (aktivni in/ali latentni reaktivaciji). Pred začetkom zdravljenja s sekukinumabom je treba pri bolnikih oceniti stanje tuberkulozne okužbe. Bolniki z aktivno tuberkulozo ne smejo prejemati sekukinumaba (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z latentno tuberkulozo je treba pred začetkom uporabe sekukinumaba razmisliti o zdravljenju s tuberkulostatiki v skladu s kliničnimi smernicami. Bolnike, ki prejemajo sekukinumab, je treba spremljati glede znakov in simptomov aktivne tuberkuloze.

Vnetna črevesna bolezen (vključno s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom)

Poročani so bili primeri poslabšanja ter na novo nastale vnetne črevesne bolezni pri uporabi sekukinumaba (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo uporaba sekukinumaba ni priporočena. Če se pri bolniku razvijejo znaki in simptomi vnetne črevesne bolezni ali pride do poslabšanja že prej prisotne vnetne črevesne bolezni, je treba zdravljenje s sekukinumabom prekiniti in začeti z ustrežno medicinsko obravnavo.

Preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, so v redkih primerih opazili anafilaktične reakcije in angioedem. Če pride do anafilaktične reakcije, angioedema ali drugih resnih alergijskih reakcij, je treba zdravljenje s sekukinumabom takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Osebe s preobčutljivostjo na lateks – samo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Snemljiv pokrovček igle zdravila Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku vsebuje derivat naravnega lateksa. V snemljivem pokrovčku igle do zdaj niso našli samega naravnega lateksa, vendar uporabe zdravila Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi in Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku niso proučevali pri osebah, ki so preobčutljive na lateks, zato obstaja tveganje za preobčutljivostne reakcije, ki ga ni mogoče povsem izključiti.

Cepljenje

Bolniki v času zdravljenja s sekukinumabom ne smejo prejeti živih cepiv.

Bolniki, ki prejemajo sekukinumab, so lahko sočasno cepljeni z inaktiviranimi ali drugimi cepivi, ki niso živa. V študiji so zdravi prostovoljci, ki so prejeli 150 mg sekukinumaba, in tisti, ki so prejeli placebo, po prejemu *meningokoknega* cepiva in inaktiviranega cepiva proti *gripi* v približno enakem deležu razvili ustrezen imunski odziv z najmanj 4-kratnim porastom titrov protiteles proti *meningokoknemu* cepivu in cepivu proti *gripi*. Podatki kažejo, da sekukinumab ne zavira humoralnega imunskega odziva na *meningokokno* cepivo oziroma cepivo proti *gripi*.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Cosentyx je za pediatrične bolnike priporočeno, da opravijo vsa cepljenja, ki so primerna za njihovo starost in priporočena v zadnjih smernicah cepljenja.

Sočasno imunosupresivno zdravljenje

V študijah niso ocenjevali varnosti in učinkovitosti sekukinumaba v kombinaciji z imunosupresivnim zdravljenjem, kar vključuje tudi biološka zdravila in fototerapijo. Sekukinumab so uporabljali sočasno z metotreksatom, sulfasalazinom in/ali kortikosteroidi v študijah artritisa (med drugim pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom). Pri odločanju za sočasno uporabo drugih imunosupresivnih zdravil in sekukinumaba je potrebna previdnost (glejte tudi poglavje 4.5).

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Pri bolnikih, zdravljenih s sekukinumabom, lahko pride do reaktivacije virusa hepatitisa B (HBV). Pred začetkom zdravljenja s sekukinumabom je treba v skladu s kliničnimi smernicami za imunosupresive razmisliti o testiranju bolnikov na okužbo s HBV. Bolnike s pozitivnimi serološkimi znaki HBV je treba med zdravljenjem s sekukinumabom spremljati glede kliničnih in laboratorijskih znakov reaktivacije HBV. Če med zdravljenjem s sekukinumabom pride do reaktivacije HBV, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja in bolnike zdraviti v skladu s kliničnimi smernicami.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bolniki v času zdravljenja s sekukinumabom ne smejo prejeti živih cepiv (glejte tudi poglavje 4.4).

V študiji pri odraslih bolnikih s psoriazom v plakih niso opazili nobenih interakcij med sekukinumabom in midazolamom (substrat CYP3A4).

Pri uporabi sekukinumaba sočasno z metotreksatom in/ali kortikosteroidi v študijah artritisa (med drugim pri bolnikih s psoriatičnim artritisom oziroma aksialnim spondiloartritisom) niso opazili nobenih interakcij.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 20 tednov po njem.

Nosečnost

O uporabi sekukinumaba pri nosečnicah ni na voljo ustreznih podatkov.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Cosentyx bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se sekukinumab izloča v materino mleko. Imunoglobulini se izločajo v materino mleko, ni pa znano, ali se sekukinumab po zaužitju sistemsko absorbira. Zaradi možnosti razvoja neželenih učinkov sekukinumaba pri dojenem otroku se je treba odločiti, ali bo bolnica prenehala z dojenjem v času zdravljenja in obdobju 20 tednov po zaključku zdravljenja ali bo prekinila zdravljenje z zdravilom Cosentyx, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Vpliva sekukinumaba na plodnost pri ljudeh niso ocenjevali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Cosentyx nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti

Najbolj pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali, so okužbe zgornjih dihal (17,1 %) (najpogostejše so poročali o nazofaringitisu in rinitisu).

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij ter poročil iz obdobja uporabe zdravila po njegovem prihodu na trg (preglednica 3) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. V vsaki skupini po organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V slepih in odprtih kliničnih študijah z različnimi indikacijami (psoriaza s plaki, psoriatični artritis, aksialni spondiloartritis, supurativni hidradenitis in druge avtoimunske bolezni) je bilo s sekukinumabom zdravljenih več kot 20 000 bolnikov, kar predstavlja 34 908 bolnikov-let izpostavljenosti zdravilu. Med njimi je bilo več kot 14 000 bolnikov izpostavljenih sekukinumabu najmanj eno leto. Varnostni profil sekukinumaba je podoben pri vseh indikacijah.

Preglednica 3 Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah¹⁾ in na osnovi izkušenj uporabe zdravila po prihodu na trg

Organski sistem	pogostnost	neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	oralni herpes
	občasni	oralna kandidoza
		vnetje zunanjega ušesa
		okužbe spodnjih dihal
		dermatofitija stopala
	neznana pogostnost	kandidoza kože in sluznic (vključno s kandidozo požiralnika)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktične reakcije
		angioedem
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Očesne bolezni	občasni	konjunktivitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	rinoreja
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
		navzea
	občasni	vnetna črevesna bolezen
Bolezni kože in podkožja	pogosti	ekcem
	občasni	urtikarija
		dishidrotični ekcem
	redki	eksfoliativni dermatitis ²⁾
		preobčutljivostni vaskulitis
	neznana	gangrenozna pioderma
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
¹⁾ s placebom kontrolirane klinične študije (faze III) pri bolnikih s psoriazom s plaki, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, nr-axSpA ali supurativnim hidradenitisom, ki so prejeli odmerek 300 mg, 150 mg, 75 mg ali placebo v okviru zdravljenja, ki je trajalo do 12 tednov (pri psoriazah), ali 16 tednov (pri psoriatičnem artritisu, ankilozirajočem spondilitisu, nr-axSpA in supurativnem hidradenitisu)		
²⁾ O primerih so poročali pri bolnikih z diagnozo psoriarze		

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebom kontroliranih obdobjih kliničnih študij psoriarze s plaki (s skupno 1382 bolniki, ki so do 12 tednov prejeli sekukinumab, in 694 bolniki, ki so prejeli placebo) so o okužbah poročali pri 28,7 % bolnikov, ki so prejeli sekukinumab, v primerjavi z 18,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri večini okužb je šlo za blago do zmerno izražene okužbe zgornjih dihal, kot je nazofaringitis, pri tem pa navedeni primeri niso bili opredeljeni kot resni in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja. Pogostejše je prihajalo do kandidoze sluznic in kože, kar je v skladu z mehanizmom delovanja zdravila, primeri pa so bili blago ali zmerno izraženi, niso bili opredeljeni kot resni, odzivali so se na običajno zdravljenje in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja psoriarze. Do resnih okužb je prišlo pri 0,14 % bolnikov, ki so prejeli sekukinumab, in pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V celotnem obdobju zdravljenja (ko je skupno 3430 bolnikov prejemalo sekukinumab, večinoma do 52 tednov) so o okužbah poročali pri 47,5 % bolnikov, ki so prejemali sekukinumab (0,9 na enoto bolnik-leto spremljanja). O resnih okužbah so poročali pri 1,2 % bolnikov, ki so prejemali sekukinumab (0,015 na enoto bolnik-leto spremljanja).

Pogostnost okužb, ki so jo opazili v kliničnih študijah psoriatičnega artritisa oziroma aksialnega spondiloartritisa (ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za AS), je bila podobna kot v študijah psoriaze.

Bolniki s supurativnim hidradenitisom so bolj dovzetni za okužbe. V obdobjih s placebom kontroliranega zdravljenja v kliničnih študijah supurativnega hidradenitisa (pri skupno 721 bolnikih, ki so prejemali sekukinumab, in 363 bolnikih, ki so prejemali placebo do 16 tednov) je bilo okužb številčno več kot v študijah bolnikov s psoriaro (30,7 % bolnikov, ki so prejemali sekukinumab, v primerjavi z 31,7 % bolnikov, ki so prejemali placebo). Večinoma te okužbe niso bile opredeljene kot resne, šlo je za blago ali zmerno izražene okužbe, zaradi katerih ni bilo treba začasno ali dokončno prekiniti zdravljenja.

Nevtropenija

V kliničnih študijah psoriaze faze III so nevtropenijo pri uporabi sekukinumaba opazili pogosteje kot pri uporabi placeba, vendar je bila v večini primerov blago izražena, prehodna in reverzibilna. O nevtropeniji z vrednostmi $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnje 3 po Skupnih terminoloških kriterijih za neželene dogodke, CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) so poročali pri 18 od 3430 (0,5 %) bolnikov, ki so prejemali sekukinumab, pri tem pa pri 15 od 18 primerov reakcija ni bila niti odvisna od odmerka niti časovno povezana z okužbo. O primerih hujše nevtropenije niso poročali. V preostalih 3 primerih so poročali o okužbah, ki niso bile opredeljene kot resne in pri katerih je prišlo do običajnega odziva na standardno zdravljenje, prekinitve uporabe sekukinumaba pa ni bila potrebna.

Pogostnost nevtropenije pri psoriatičnem artritisu, aksialnem spondiloartritisu (ankilozirajočem spondilitisu in aksialnem spondiloartritisu brez radiografskega dokaza za AS) in supurativnem hidradenitisu je bila podobna kot pri psoriaro.

V redkih primerih so poročali o nevtropeniji z vrednostmi $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnje 4 po CTCAE).

Imunogenost

V kliničnih študijah psoriaze, psoriatičnega artritisa, aksialnega spondiloartritisa (ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za AS) in supurativnega hidradenitisa je pri manj kot 1 % bolnikov, ki so prejemali sekukinumab, prišlo do razvoja protiteles proti sekukinumabu v obdobju do 52 tednov zdravljenja. Med protitelesi, ki so bila usmerjena proti zdravilu in so se razvila zaradi zdravljenja, je bilo približno pol nevtralizirajočih protiteles, vendar to ni zmanjšalo učinkovitosti zdravila ali povzročilo farmakokinetičnih nepravilnosti.

Pediatrična populacija

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih, ki so stari najmanj 6 let in imajo psoriaro s plaki

Varnost sekukinumaba pri pediatričnih bolnikih s psoriaro s plaki so ocenjevali v dveh študijah faze III. Prva študija (pediatrična študija 1) je bila dvojno slepa s placebom kontrolirana študija pri 162 bolnikih, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let in so imeli hudo psoriaro s plaki. Druga študija (pediatrična študija 2) je odprta študija s 84 bolniki, ki so stari od 6 do manj kot 18 let in imajo zmerno do hudo psoriaro s plaki. Varnostni profil v teh dveh študijah je bil podoben kot pri odraslih bolnikih s psoriaro s plaki.

Neželeni učinki pri pediatričnih bolnikih z JIA

Varnost sekukinumaba so ocenjevali tudi v študiji faze III pri 86 bolnikih z juvenilnim idiopatskim artritisom, ki so imeli artritis v povezavi z entezitisom ali juvenilni psoriatični artritis in so bili stari od 2 do manj kot 18 let. Varnostni profil v tej študiji je bil podoben kot pri odraslih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah so bolnikom intravensko dajali odmerke do 30 mg/kg (približno 2000 do 3000 mg) in pri tem ni prišlo do toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika opazovati glede morebitnega pojavljanja znakov ali simptomov neželenih učinkov in v tem primeru takoj uvesti simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci interlevkinov, oznaka ATC: L04AC10

Mehanizem delovanja

Sekukinumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG/κ, ki se selektivno veže na provnetni citokin interlevkin-17A (IL-17A) in ga nevtralizira. Sekukinumab usmerjeno deluje proti IL-17A in zavira njegovo interakcijo z receptorjem za IL-17A, ki je prisoten na različnih vrstah celic, med drugim tudi na keratinocitih. Na ta način sekukinumab posredno zavira sproščanje provnetnih citokinov, kemokinov in mediatorjev, ki povzročajo poškodbe tkiva, in zmanjša delovanje ter vpletenost IL-17A pri avtoimunskih in vnetnih boleznih. Sekukinumab v klinično pomembni koncentraciji doseže kožo in zmanjša koncentracijo lokalnih označevalcev vnetja. Zdravljenje s sekukinumabom neposredno zmanjšuje rdečino, zadebelitev in luščenje kože v predelu lezij pri psoriazah s plaki.

IL-17A je naravno prisoten citokin, ki sodeluje pri normalnem vnetnem in imunskem odzivu. IL-17A ima pomembno vlogo pri patogenezi psoriaze s plaki, supurativnega hidradenitisa, psoriatičnega artritisa in aksialnega spondiloartritisa (ankilozirajočega spondilitisa in aksialnega spondiloartritisa brez radiografskega dokaza za AS). Pri bolnikih, ki imajo psorizacijo s plaki, se njegova koncentracija v kožnih lezijah poveča v primerjavi s koncentracijo v neprizadetih predelih kože, pri bolnikih s psoriatičnim artritisom pa je njegova koncentracija povečana v sinovialnem tkivu. Koncentracija IL-17A se poveča tudi v lezijah pri supurativnem hidradenitisu in pri prizadetih bolnikih so opažali povečane koncentracije IL-17A v serumu. Koncentracija celic, v katerih nastaja IL-17A, je bila prav tako bistveno večja v subhondralnem kostnem mozgu pod fasetnimi sklepi pri bolnikih z ankilozirajočim spondilitisom. Povečano število limfocitov, v katerih nastaja IL-17A, so našli tudi pri bolnikih z aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS. Pokazalo se je, da je zaviranje IL-17A učinkovito pri zdravljenju ankilozirajočega spondilitisa, s tem pa je potrjena ključna vloga tega citokina pri aksialnem spondiloartritisu.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih, ki prejemajo sekukinumab, se koncentracija celokupnega IL-17A (prostega in na sekukinumab vezanega IL-17A) v serumu sprva zviša, nato pa se njegova koncentracija počasi znižuje, do česar pride zaradi zmanjšanega izločanja na sekukinumab vezanega IL-17A. Tak potek kaže, da sekukinumab selektivno veže prosti IL-17A, ki ima pomembno vlogo v patogenezi psoriaze s plaki.

V študiji s sekukinumabom je pri bolnikih po enem do dveh tednih zdravljenja prišlo do pomembnega znižanja koncentracij infiltrirajočih epidermalnih nevtrofilcev in večih označevalcev, ki so povezani z nevtrofili, njihova koncentracija pa je sicer zvišana v prizadeti koži bolnikov, ki imajo psoriaro s plaki.

Dokazali so, da sekukinumab (v roku 1 do 2 tednov zdravljenja) zniža koncentracijo C reaktivnega proteina, ki je označevalec vnetja.

Klinična učinkovitost in varnost

Psoriaro s plaki pri odraslih

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah faze III pri bolnikih, ki so imeli zmerno do hudo psoriaro s plaki in so bili primerni za zdravljenje s fototerapijo ali sistemsko zdravljenje [študije ERASURE, FIXTURE, FEATURE in JUNCTURE]. Učinkovitost in varnost sekukinumaba v odmerkih 150 mg in 300 mg so vrednotili v primerjavi z bodisi placebom ali etanerceptom. V eni študiji so poleg tega ocenjevali tudi režim kroničnega zdravljenja v primerjavi z režimom "ponovitve zdravljenja po potrebi" [študija SCULPTURE].

Med 2403 bolniki, ki so bili vključeni v s placebom kontrolirane študije, jih 79 % pred tem še ni prejelo bioloških zdravil, pri 45 % je bilo neuspešno predhodno zdravljenje, ki ni vključevalo bioloških zdravil, pri 8 % pa je bilo neuspešno predhodno zdravljenje z biološkimi zdravili (pri 6 % z zaviralci TNF in pri 2 % z zdravili proti podenoti p40). Približno 15 do 25 % bolnikov v študijah faze III je imelo ob izhodišču psoriatični artritis.

V 1. študiji psoriaze (študiji ERASURE) so ocenjevali 738 bolnikov. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba, so prejeli odmerek 150 mg oziroma 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na mesec. V 2. študiji psoriaze (študiji FIXTURE) so ocenjevali 1306 bolnikov. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba, so prejeli odmerek 150 mg oziroma 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na mesec. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje etanercepta, so prejeli odmerek 50 mg dvakrat na teden 12 tednov, nato pa odmerek 50 mg enkrat na teden. Tako v 1. kot v 2. študiji so bolniki, ki so bili sprva randomizirani na prejetje placeba in po 12 tednih pri njih ni prišlo do odziva, prešli na prejetje sekukinumaba (bodisi odmerek 150 mg ali 300 mg), in sicer so ustrezen odmerek prejeli v tednih 12, 13, 14 in 15, nato pa enak odmerek enkrat na mesec z začetkom v tednu 16. Vse bolnike so spremljali do 52 tednov po prvem odmerjanju preučevanega zdravila.

V 3. študiji psoriaze (študiji FEATURE) so pri 177 bolnikih, ki so uporabljali napolnjeno injekcijsko brizgo za primerjavo s placebom, po 12 tednih zdravljenja ocenjevali varnost, prenašanje in uporabnost sekukinumaba, ki so si ga bolniki odmerjali sami z napolnjeno injekcijsko brizgo. V 4. študiji psoriaze (študiji JUNCTURE) so pri 182 bolnikih, ki so uporabljali napolnjen injekcijski peresnik za primerjavo s placebom, po 12 tednih zdravljenja ocenjevali varnost, prenašanje in uporabnost sekukinumaba, ki so si ga bolniki odmerjali sami z napolnjenim injekcijskim peresnikom. Tako v 3. kot v 4. študiji so bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba, prejeli odmerek 150 mg oziroma 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na mesec. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba, so tega prejeli v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na mesec.

V 5. študiji psoriaze (študiji SCULPTURE) so ocenjevali 966 bolnikov. Vsi bolniki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg oziroma 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3, 4, 8 in 12, nato pa so jih randomizirali tako, da so zdravilo prejeli bodisi po vzdrževalnem režimu v enakem odmerku enkrat na mesec z začetkom v 12. tednu ali pa po režimu "ponovitve zdravljenja po potrebi" z enakimi odmerki. Pri bolnikih, ki so bili randomizirani na zdravljenje po režimu "ponovitve zdravljenja po potrebi", se odziv na zdravljenje ni ohranil v zadostni meri, zato se priporoča zdravljenje po vzdrževalnem režimu z rednim mesečnim odmerjanjem zdravila.

V s placebom in aktivno kontroliranih študijah je bil primarni cilj študije sestavljen, in sicer iz deleža bolnikov, ki dosežejo odziv PASI 75 (izboljšanje indeksa PASI za najmanj 75 %, pri čemer PASI pomeni indeks izraženosti psoriaze in velikosti prizadete površine kože - PASI - Psoriasis Area and Severity Index), in iz deleža bolnikov, ki dosežejo odziv IGA mod 2011 (po oceni raziskovalca, IGA - Investigator's Global Assessment) z oceno "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" v primerjavi z ustreznima deležema bolnikov, ki so prejeli placebo, po 12 tednih zdravljenja (glejte preglednici 4 in 5). Odmerek 300 mg je v vseh študijah omogočal zmanjšanje prizadetosti kože zlasti v smislu ocen "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" v okviru ciljev študije doseganja odziva PASI 90 oziroma PASI 100 ter odzivov IGA mod 2011 "0" oziroma "1", pri čemer so največji učinek opazili po 16 tednih zdravljenja, zato navedeni odmerek velja kot priporočen odmerek.

Preglednica 4 Pregled kliničnih odzivov PASI 50/75/90/100 & IGA* mod 2011 "brez znakov" oziroma "skoraj brez znakov" v 1., 3. in 4. študiji psoriaze (v študijah ERASURE, FEATURE in JUNCTURE)

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

* IGA mod 2011 je lestvica s 5 kategorijami možne ocene, in sicer "0 = brez znakov", "1 = skoraj brez znakov", "2 = blaga", "3 = zmerna" in "4 = huda", ki se nanašajo na zdravnikovo oceno celotne izraženosti psoriaze s poudarkom na oceni zadebelitve, rdečine in luščenja kože. Uspeh zdravljenja, ki je ocenjen z ocenama "brez znakov" oziroma "skoraj brez znakov", pomeni, da na koži ni nobenih znakov psoriaze oziroma da so lezije normalne do rožnate barve, brez zadebelitev v plake in brez luščenja ali z minimalnim luščenjem na posameznih mestih.

** vrednost p v primerjavi s placebom, prilagojena na številčnost primerjav: $p < 0,0001$.

Preglednica 5 Pregled kliničnih odzivov v 2. študiji psoriaze (v študiji FIXTURE)

	po 12 tednih				po 16 tednih			po 52 tednih		
	placebo	150 mg	300 mg	etanercept	150 mg	300 mg	etanercept	150 mg	300 mg	etanercept
število bolnikov	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
odziv PASI 50 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%)
odziv PASI 75 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%)
odziv PASI 90 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%)
odziv PASI 100 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%)
odziv IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" 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%)

** vrednost p v primerjavi z etanerceptom: p = 0,0250

V dodatni študiji psoriaze (študiji CLEAR) so ocenjevali 676 bolnikov. Za odmerke 300 mg sekukinumaba so tako pri primarnem kot pri sekundarnih ciljnih študije lahko dokazali boljše rezultate (superiornost) v primerjavi z ustekinumabom pri doseganju odziva PASI 90 v 16. tednu (primarni cilj študije), hitrosti nastopa odziva PASI 75 v 4. tednu in dolgoročnem odzivu PASI 90 v 52. tednu. Pri doseganju odzivov PASI 75/90/100 in odzivov IGA mod 2011 "0" oziroma "1" ("brez znakov" ali "skoraj brez znakov" kožne prizadetosti) so večjo učinkovitost sekukinumaba v primerjavi z ustekinumabom opazili zgodaj v poteku zdravljenja, učinek pa je vztrajal vse do 52. tedna (preglednica 6).

Preglednica 6 Pregled kliničnih odzivov v študiji CLEAR

	po 4 tednih		po 16 tednih		po 52 tednih	
	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*	sekukinumab 300 mg	ustekinumab*
število bolnikov	334	335	334	335	334	335
odziv PASI 75 n (%)	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
odziv PASI 90 n (%)	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
odziv PASI 100 n (%)	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
odziv IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" n (%)	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Bolniki, ki so bili zdravljeni s sekukinumabom, so prejeli odmerke 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4 in nato enak odmerek enkrat na 4 tedne do 52. tedna. Bolniki, ki so prejeli ustekinumab, so prejeli odmerek 45 mg ali 90 mg (glede na telesno maso v skladu z odobrenim odmerjanjem) v tednih 0 in 4 in nato enkrat na 12 tednov do 52. tedna.

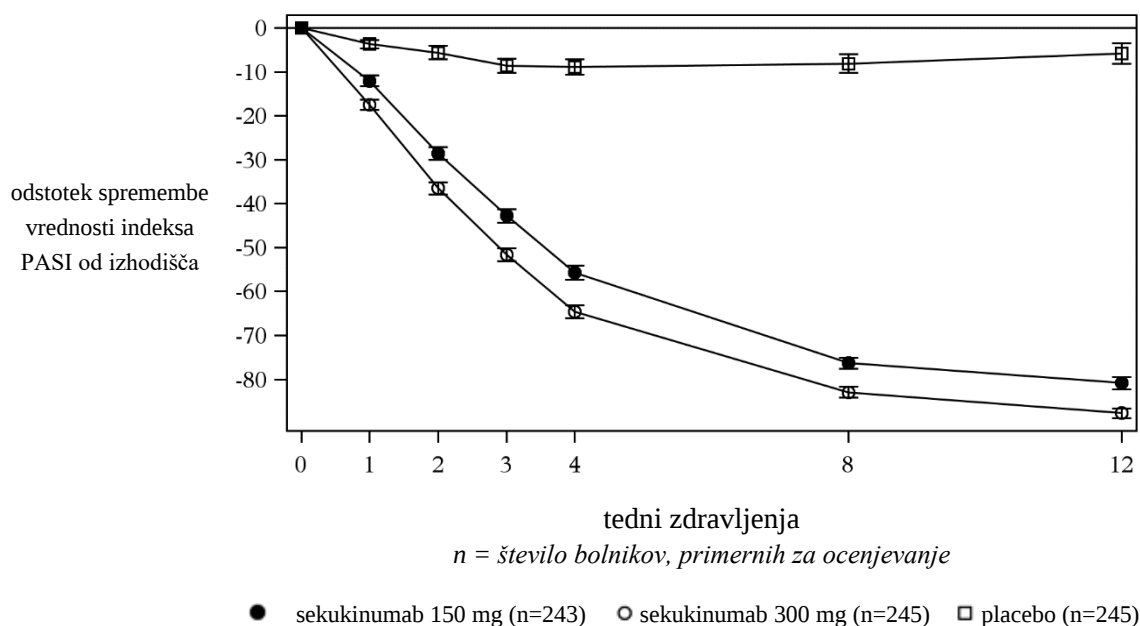
** vrednost p v primerjavi z ustekinumabom: p<0,0001 za primarni cilj študije PASI 90 v 16. tednu in sekundarni cilj študije PASI 75 v 4. tednu

*** vrednost p v primerjavi z ustekinumabom: p=0,0001 za sekundarni cilj študije PASI 90 v 52. tednu

Sekukinumab je bil učinkovit pri bolnikih, ki pred tem še niso prejeli sistemskega zdravljenja ali bioloških zdravil, pri tistih, ki so že prejeli biološka zdravila oziroma zaviralce TNF, in pri tistih, pri katerih predhodna uporaba bioloških zdravil oziroma zaviralcev TNF ni bila uspešna. Izboljšanje z odzivom PASI 75 pri bolnikih, ki so imeli ob izhodišču sočasno tudi psoriatični artritis, je bilo približno enako pogosto kot v celotni populaciji bolnikov s psoriazo s plaki.

Sekukinumab je začel delovati hitro: odmerek 300 mg je dosegel zmanjšanje povprečne vrednosti indeksa PASI za 50% do konca 3. tedna.

Slika 1 Časovni potek odstotne spremembe povprečne vrednosti indeksa PASI od izhodišča v 1. študiji (študiji ERASURE)



Specifična mesta prizadetosti/oblike psoriaze s plaki

V dveh dodatnih s placebom kontroliranih študijah so opažali izboljšanje tako pri psoriazi s prizadetostjo nohtov (študija TRANSFIGURE, 198 bolnikov) kot pri palmoplantarni obliki psoriaze s plaki (študija GESTURE, 205 bolnikov). V študiji TRANSFIGURE je bil pri bolnikih z zmerno do hudo psorazio s prizadetostjo nohtov sekukinumab boljši od placeba glede na oceno pomembnega izboljšanja od izhodišča do 16. tedna na osnovi indeksa izraženosti psoriaze s prizadetostjo nohtov (NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index (46,1 % pri odmerku 300 mg, 38,4 % pri odmerku 150 mg in 11,7 % pri uporabi placeba). V študiji GESTURE je bil pri bolnikih z zmerno do hudo palmoplantarno psorazio s plaki sekukinumab boljši od placeba glede na oceno pomembnega izboljšanja od izhodišča do 16. tedna na osnovi ocene ppIGA (izraženost palmoplantarne psoriaze po oceni raziskovalca) oziroma doseganja odziva "0" oziroma "1" ("brez znakov" ali "skoraj brez znakov" prizadetosti) (33,3 % pri odmerku 300 mg, 22,1 % pri odmerku 150 mg in 1,5 % pri uporabi placeba).

V s placebom kontrolirani študiji so ocenjevali bolnike z zmerno do hudo psorazio lasišča (102 bolnika), ki so imeli po opredelitvi indeks izraženosti psoriaze lasišča (PSSI - Psoriasis Scalp Severity Index) ≥ 12 , oceno izraženosti psoriaze lasišča po modificirani oceni raziskovalca (IGA mod 2011) 3 ali več in prizadetih najmanj 30 % površine lasišča. Sekukinumab 300 mg je bil po 12 tednih boljši od placeba, kar se je pokazalo s pomembnim izboljšanjem od izhodišča tako odziva PSSI 90 (52,9 % v primerjavi z 2,0 %) kot odziva z oceno IGA mod 2011 0 ali 1 (56,9 % v primerjavi s 5,9 %). Pri obeh ciljnih študiji je pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab in nadaljevali z zdravljenjem, izboljšanje vztrajalo do 24. tedna.

Kakovost življenja/izidi po navedbah bolnikov

Vrednost dermatološkega indeksa kakovosti življenja DLQI (DLQI - Dermatology Life Quality Index) je bila po 12 tednih zdravljenja statistično značilno višja od izhodiščne v primerjavi z uporabo placeba (v 1. do 4. študiji). Povprečno znižanje (izboljšanje) vrednosti indeksa DLQI od izhodišča je po 12 tednih znašalo od -10,4 do -11,6 pri uporabi sekukinumaba 300 mg in od -7,7 do -10,1 pri uporabi sekukinumaba 150 mg v primerjavi z znižanjem za -1,1 do -1,9 pri uporabi placeba. Navedena izboljšanja so vztrajala 52 tednov (v 1. in 2. študiji).

Štirideset odstotkov preiskovancev v 1. in 2. študiji je izpolnjevalo dnevnik simptomov psoriaze (Psoriasis Symptom Diary®). Po podatkih bolnikov, ki so izpolnjevali ta dnevnik, je v vsaki od obeh navedenih študij v 12 tednih prišlo do statistično značilno večjega izboljšanja od izhodišča glede

znakov in simptomov srbenja, zadebelitve in luščenja kože, kot so jih opisovali bolniki, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ustekinumab, (študija CLEAR) v 4. tednu opazili statistično značilno izboljšanje vrednosti indeksa DLQI od izhodišča, pri čemer je tako izboljšanje vztrajalo do 52. tedna.

Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, so v primerjavi s tistimi, ki so prejeli ustekinumab, s pomočjo dnevnika simptomov psoriaze (Psoriasis Symptom Diary[®]) dokazali statistično značilno izboljšanje znakov in simptomov srbenja, bolečin in luščenja kože po navedbah bolnikov v 16. in 52. tednu (študija CLEAR).

V študiji psoriaze lasišča so od izhodišča do 12. tedna v primerjavi s placebom dokazali statistično značilno izboljšanje (zmanjšanje izraženosti in pogostnosti) znakov in simptomov srbenja, bolečin in luščenja kože po navedbah bolnikov.

Prilagodljivo odmerjanje pri psoriazi s plaki

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični študiji so ocenjevali dva režima vzdrževalnega odmerjanja (300 mg enkrat na 2 tedna in 300 mg enkrat na 4 tedne) s 150-miligramsko napolnjeno injekcijsko brizgo pri 331 bolnikih, ki so imeli telesno maso ≥ 90 kg in zmerno do hudo psoriaro. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na eno od naslednjih dveh možnosti:

- sekukinumab 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3, in 4, nato pa enak odmerek enkrat na 2 tedna do 52. tedna (n=165),
- sekukinumab 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na 4 tedne do 16. tedna (n=166).
 - Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba 300 mg enkrat na 4 tedne in so v 16. tednu dosegli odziv PASI 90, so nadaljevali z enakim odmernim režimom do 52. tedna. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba 300 mg enkrat na 4 tedne in v 16. tednu niso dosegli odziva PASI 90, so bodisi nadaljevali z enakim odmernim režimom ali pa so bili prerazporejeni v skupino s prejetjem sekukinumaba 300 mg enkrat na 2 tedna do 52. tedna.

V celoti je bil delež bolnikov z odzivi za oceno učinkovitosti večji v skupini z režimom odmerjanja enkrat na 2 tedna kot v skupini z režimom odmerjanja enkrat na 4 tedne (preglednica 7).

Preglednica 7 Pregled kliničnih odzivov v študiji prilagodljivega odmerjanja pri psoriazi s plaki*

	po 16 tednih		po 52 tednih	
	sekukinumab 300 mg 1x/2 tedna	sekukinumab 300 mg 1x/4 tedne	sekukinumab 300 mg 1x/2 tedna	sekukinumab 300 mg 1x/4 tedne ¹
število bolnikov	165	166	165	83
odziv PASI 90 n (%)	121 (73,2%) **	92 (55,5%)	126 (76,4%)	44 (52,4%)
odziv IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" n (%)	122 (74,2%) ²	109 (65,9%) ²	125 (75,9%)	46 (55,6%)
* večkratna imputacija ¹ 300 mg 1x/4 tedne: bolniki, ki so nadaljevali z odmerjanjem 300 mg 1x/4 tedne ne glede na status odziva PASI 90 v 16. tednu; 43 bolnikov je v 16. tednu doseglo odziv PASI 90, 40 bolnikov pa v 16. tednu ni doseglo odziva PASI 90 ** enostranska vrednost p = 0,0003 za primarni cilj študije odziv PASI 90 v 16. tednu ² ni statistično značilno				

V skupini bolnikov, ki v 16. tednu niso dosegli odziva PASI 90 in so povečali odmerjanje sekukinumaba na 300 mg enkrat na 2 tedna, je bil delež bolnikov z odzivom PASI 90 večji kot pri

tistih, ki so ostali na režimu odmerjanja sekukinumaba 300 mg enkrat na 4 tedne, medtem ko je odziv IGA mod 2011 v tem obdobju ostal stabilen pri obeh skupinah zdravljenih bolnikov.

Pri bolnikih s telesno maso ≥ 90 kg je bil varnostni profil pri režimu z odmerjanjem zdravila Cosentyx 300 mg enkrat na 4 tedne podoben kot pri režimu z odmerjanjem zdravila Cosentyx 300 mg enkrat na 2 tedna in se je ujemal varnostnim profilom, o katerem so poročali pri bolnikih s psoriazio.

Supurativni hidradenitis

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali pri 1084 bolnikih v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah faze III pri odraslih bolnikih, ki so imeli zmeren do hud supurativni hidradenitis (HS) in so bili primerni za sistemsko biološko zdravljenje. Bolniki so morali imeti ob izhodišču skupno najmanj pet vnetnih lezij na najmanj dveh anatomske predelih. V HS študiji 1 (študiji SUNSHINE) in v HS študiji 2 (študiji SUNRISE) je imelo na osnovi Hurleyeve lestvice lezije stopnje I 4,6 % oziroma 2,8 % bolnikov, lezije stopnje II 61,4 % oziroma 56,7 % bolnikov, lezije stopnje III pa 34,0 % oziroma 40,5 % bolnikov. Delež bolnikov s telesno maso ≥ 90 kg je bil v HS študiji 1 54,7 %, v HS študiji 2 pa 50,8 %. Bolniki v teh študijah so imeli diagnozo zmerne do hudega supurativnega hidradenitisa povprečno 7,3 leta. 56,3 % preiskovancev v teh študijah je bilo ženskega spola.

Biološka zdravila je predhodno prejemale 23,8 % bolnikov v HS študiji 1 in 23,2 % bolnikov v HS študiji 2, sistemske antibiotike pa je predhodno prejemale 82,3 % bolnikov v HS študiji 1 in 83,6 % bolnikov v HS študiji 2.

V HS študiji 1 so ocenjevali 541 bolnikov, v HS študiji 2 pa 543 bolnikov, od katerih jih je 12,8 % oziroma 10,7 % sočasno prejemale stabilne odmerke antibiotikov. V obeh študijah so bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje sekukinumaba, prejeli odmerek 300 mg subkutano v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa odmerke 300 mg enkrat na 2 tedna (Q2W) ali enkrat na 4 tedne (Q4W). Po 16 tednih so bolnike, ki so bili sprva randomizirani na prejemanje placeba, ponovno randomizirali, tako da so prejemale sekukinumab 300 mg v tednih 16, 17, 18, 19 in 20, nato pa bodisi sekukinumab 300 mg enkrat na 2 tedna ali sekukinumab 300 mg enkrat na 4 tedne.

V obeh študijah (v HS študiji 1 in HS študiji 2) je bil primarni cilj opazovanja delež bolnikov, ki v 16. tednu dosežejo odziv HiSCR50 (klinični odziv pri supurativnem hidradenitisu [Hidradenitis Suppurativa Clinical Response], ki je opredeljen kot najmanj 50-odstotno zmanjšanje števila abscesov in vnetnih zatrdlin brez dodatnega povečanja števila abscesov in/ali gnojnih fistul glede na izhodišče). Zmanjšanje s HS povezanih bolečin v koži so kot sekundarni cilj študije ocenjevali na združenih podatkih HS študije 1 in HS študije 2 s pomočjo številske ocenjevalne lestvice (NRS - Numerical Rating Scale) pri bolnikih, ki so imeli ob vstopu v študijo začetno izhodiščno oceno 3 ali več.

V HS študiji 1 in HS študiji 2 je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli odziv HiSCR50 z zmanjšanjem števila abscesov in vnetnih zatrdlin, večji med bolniki, ki so prejemale sekukinumab 300 mg enkrat na 2 tedna, kot med bolniki, ki so prejemale placebo. V HS študiji 2 so razliko v odzivu HiSCR50 in številu abscesov ter vnetnih zatrdlin opazali tudi v skupini z režimom odmerjanja sekukinumaba 300 mg enkrat na 4 tedne. V skupini z odmerjanjem sekukinumaba 300 mg enkrat na 2 tedna v HS študiji 1 in v skupini z odmerjanjem sekukinumaba 300 mg enkrat na 4 tedne v HS študiji 2 je do 16. tedna do zagona bolezni prišlo pri manjšem deležu bolnikov kot pri bolnikih, ki so prejemale placebo. Do klinično pomembnega zmanjšanja s HS povezanih bolečin v koži v 16. tednu je prišlo pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemale sekukinumab 300 mg enkrat na 2 tedna, (združeni podatki) kot pri tistih, ki so prejemale placebo (preglednica 8).

Preglednica 8 Klinični odziv v HS študiji 1 in HS študiji 2 po 16 tednih¹

	HS študija 1			HS študija 2		
	placebo	300 mg 1x/4 tedne	300 mg 1x/2 tedna	placebo	300 mg 1x/4 tedne	300 mg 1x/2 tedna
število randomiziranih bolnikov	180	180	181	183	180	180
odziv HiSCR50, n (%)	61 (33,7)	75 (41,8)	82 (45,0*)	57 (31,2)	83 (46,1*)	76 (42,3*)
število abscesov in vnetnih zatrdlin, povprečje odstotne spremembe od izhodiščne vrednosti	-24,3	-42,4	-46,8*	-22,4	-45,5*	-39,3*
zagoni, n (%)	52 (29,0)	42 (23,2)	28 (15,4*)	50 (27,0)	28 (15,6*)	36 (20,1)
	združeni podatki (HS študija 1 in HS študija 2)					
	placebo		300 mg 1x/4 tedne	300 mg1x/2 tedna		
število bolnikov z izhodiščno NRS oceno bolečine ≥3	251		252	266		
≥30 % zmanjšanje bolečine v koži, odziv NRS30, n (%)	58 (23,0)		84 (33,5)	97 (36,6*)		

¹ v primeru manjkajočih podatkov je bila uporabljena multipla imputacija (vstavljanje ene od več možnih vrednosti)

n: zaokroženo povprečno število preiskovancev z odzivi na 100 imputacij

* statistično značilno za primerjavo s placebom po vnaprej opredeljenem hierarhičnem redu s skupno vrednostjo alfa = 0,05

HiSCR: klinični odziv pri supurativnem hidradenitisu (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response);

NRS: številska ocenjevalna lestvica (Numerical Rating Scale)

V obeh študijah se je delovanje sekukinumaba pokazalo že po 2 tednih, učinek se je nato do konca 16. tedna še povečeval in vztrajal tudi do konca 52. tedna.

Pri bolnikih s supurativnim hidradenitisom so opazali izboljšanja tako pri primarnem kot pri ključnih sekundarnih ciljnih študije ne glede na to, ali so predhodno ali sočasno prejeli antibiotično zdravljenje ali ne.

Izboljšanje odziva HiSCR50 v 16. tednu so opazali tako pri bolnikih, ki še nikoli niso prejeli bioloških zdravil, kot pri tistih, ki so jih že prejeli.

V 16. tednu so v primerjavi s placebom zabeležili večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja od izhodišča na osnovi dermatološkega indeksa kakovosti življenja DLQI.

Psoriatični artritis

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah faze III pri 1999 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (z najmanj 3 oteklimi in najmanj 3 bolečimi sklepi) kljub zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, s kortikosteroidi ali z imunomodulirajočimi antirevmatičnimi zdravili (DMARDs). V ti dve študiji so bili vključeni bolniki z vsemi podtipi psoriatičnega artritisa, vključno s poliartrikularnim artritisom brez revmatoidnih vozličev, s spondilitisom, s perifernim artritisom, z asimetričnim perifernim artritisom, s prizadetostjo distalnih interfalangealnih sklepov in z mutilirajočim artritisom. Diagnozo psoriatičnega artritisa so imeli bolniki v teh študijah že najmanj 5 let. Večina bolnikov je imela tudi aktivne psoriatične kožne lezije ali dokumentirano anamnezo psoriaze. Ob izhodišču je imelo več kot 61 % bolnikov s psoriatičnim artritisom tudi entezitis, več kot 42 % pa daktilitis. V vseh študijah je bil

primarni cilj študije odziv ACR 20 (20-odstotno izboljšanje po merilih Ameriške akademije za revmatologijo, ACR - American College of Rheumatology). V 1. študiji psoriatičnega artritisa (PsA študiji 1) in v 2. študiji psoriatičnega artritisa (PsA študiji 2) so primarni cilj opazovali po 24 tednih. V 3. študiji psoriatičnega artritisa (PsA študiji 3) so primarni cilj opazovali po 16 tednih, ključni sekundarni cilj, to je spremembo modificirane skupne Sharpove ocene (mTSS - modified total Sharp Score) od izhodišča, pa po 24 tednih.

V PsA študiji 1 je bilo 29 %, v PsA študiji 2 35 % bolnikov, v PsA študiji 3 pa 30 % bolnikov predhodno zdravljenih z zaviralcem TNF α , zdravljenje z njim pa so prekinili bodisi zaradi neučinkovitosti ali neprenašanja zdravila (anti-TNF α neodzivni bolniki).

V PsA študiji 1 (študiji FUTURE 1) so ocenjevali 606 bolnikov, med katerimi jih je 60,7% sočasno prejelo še metotreksat. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejetje sekukinumaba, so ga prejeli v odmerku 10 mg/kg intravensko enkrat na teden v tednih 0, 2 in 4, nato pa bodisi 75 mg ali 150 mg subkutano enkrat na mesec, kar se je začelo v tednu 8. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih ni prišlo do odziva do tedna 16, so takoj prešli na uporabo sekukinumaba (zgodnje reševanje), drugi bolniki s placebom pa so prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 75 mg ali 150 mg subkutano) v tednu 24, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec.

V PsA študiji 2 (študiji FUTURE 2) so ocenjevali 397 bolnikov, med katerimi jih je 46,6 % sočasno prejelo še metotreksat. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejetje sekukinumaba, so ga prejeli v odmerkih 75 mg, 150 mg ali 300 mg subkutano enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa so enak odmerek prejeli enkrat na mesec. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih ni prišlo do odziva do tedna 16, so takoj prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano) (zgodnje reševanje), nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih je prišlo do odziva do tedna 16, pa so prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano) v tednu 24, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec.

V PsA študiji 3 (študiji FUTURE 5) so ocenjevali 996 bolnikov, od katerih jih je 50,1 % sočasno prejelo še metotreksat. Bolnike so randomizirali na prejetje sekukinumaba 150 mg ali 300 mg ali placeba, in sicer subkutano v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa v enakem odmerku enkrat na mesec, ali na prejetje injekcij sekukinumaba 150 mg enkrat na mesec (brez polnitvenega režima). Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih ni prišlo do odziva do tedna 16, so po 16 tednih (zgodnje reševanje) prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano), nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih je prišlo do odziva do tedna 16, so prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano) v tednu 24, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec.

Znaki in simptomi

Zdravljenje s sekukinumabom je povzročilo statistično značilno večje izboljšanje glede aktivnosti bolezni po 16 in 24 tednih v primerjavi s placebom (glejte preglednico 9).

Preglednica 9 Klinični odziv v PsA študiji 2 in PsA študiji 3 po 16 in 24 tednih

	PsA študija 2			PsA študija 3		
	placebo	150 mg ¹	300 mg ¹	placebo	150 mg ¹	300 mg ¹
število randomiziranih bolnikov	98	100	100	332	220	222
odziv ACR 20 n (%)						
teden 16	18 (18,4 %)	60 (60,0 %***)	57 (57,0 %***)	91 [◇] (27,4 %)	122 [◇] (55,5 %***)	139 [◇] (62,6 %***)
teden 24	15 [◇] (15,3 %)	51 [◇] (51,0 %***)	54 [◇] (54,0 %***)	78 (23,5 %)	117 (53,2 %***)	141 (63,5 %***)
odziv ACR 50 n (%)						
teden 16	6 (6,1 %)	37 (37,0 %***)	35 (35,0 %***)	27 (8,1 %)	79 (35,9 %*)	88 (39,6 %*)
teden 24	7 (7,1 %)	35 (35,0 %)	35 (35,0 %**)	29 (8,7 %)	86 (39,1 %***)	97 (43,7 %***)
odziv ACR 70 n (%)						
teden 16	2 (2,0 %)	17 (17,0 %**)	15 (15,0 %**)	14 (4,2 %)	40 (18,2 %***)	45 (20,3 %***)
teden 24	1 (1,0 %)	21 (21,0 %**)	20 (20,0 %**)	13 (3,9 %)	53 (24,1 %***)	57 (25,7 %***)
ocena DAS 28-CRP						
teden 16	-0,50	-1,45***	-1,51***	-0,63	-1,29*	-1,49*
teden 24	-0,96	-1,58**	-1,61**	-0,84	-1,57***	-1,68***
število bolnikov s prizadetostjo kože ≥3 % telesne površine ob izhodišču	43 (43,9 %)	58 (58,0 %)	41 (41,0 %)	162 (48,8 %)	125 (56,8 %)	110 (49,5 %)
odziv PASI 75 n (%)						
teden 16	3 (7,0 %)	33 (56,9 %***)	27 (65,9 %***)	20 (12,3 %)	75 (60,0 %*)	77 (70,0 %*)
teden 24	7 (16,3 %)	28 (48,3 %**)	26 (63,4 %***)	29 (17,9 %)	80 (64,0 %***)	78 (70,9 %***)
odziv PASI 90 n (%)						
teden 16	3 (7,0 %)	22 (37,9 %***)	18 (43,9 %***)	15 (9,3 %)	46 (36,8 %*)	59 (53,6 %*)
teden 24	4 (9,3 %)	19 (32,8 %**)	20 (48,8 %***)	19 (11,7 %)	51 (40,8 %***)	60 (54,5 %***)
odpravljen daktilitis n (%) †						
teden 16	10 (37 %)	21 (65,6 %*)	26 (56,5 %)	40 (32,3 %)	46 (57,5 %*)	54 (65,9 %*)
teden 24	4 (14,8 %)	16 (50,0 %**)	26 (56,5 %**)	42 (33,9 %)	51 (63,8 %***)	52 (63,4 %***)

odpravljen entezitis n (%) ‡						
teden 16	17 (26,2 %)	32 (50,0 %**)	32 (57,1 %***)	68 (35,4 %)	77 (54,6 %*)	78 (55,7 %*)
teden 24	14 (21,5 %)	27 (42,2 %*)	27 (48,2 %**)	66 (34,4 %)	77 (54,6 %***)	86 (61,4 %***)

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; v primerjavi s placebom

V PsA študiji 2 so za teden 24 vse vrednosti p prilagojene na večkratnost testiranja po vnaprej opredeljenem hierarhičnem redu, razen vrednosti p za odziv ACR 70, daktilitis in entezitis, ki so bile raziskovalni cilji študije, in vsi cilji študije za teden 16.

V PsA študiji 3 so za teden 16 vse vrednosti p prilagojene na večkratnost testiranja po vnaprej opredeljenem hierarhičnem redu, razen vrednosti p za odziv ACR 70, ki je bil raziskovalni cilji študije, in za vse cilje študije za teden 24.

V primeru neodzivnosti so bile za binarni cilj študije manjkajoče vrednosti imputirane.

ACR: po kriterijih Ameriške akademije za revmatologijo (ACR - American College of Rheumatology);

PASI: indeks izraženosti psoriaze in velikosti prizadete površine kože (PASI - Psoriasis Area and Severity Index); DAS: ocena aktivnosti bolezni (DAS - Disease Activity Score)

° primarni cilj študije

¹ sekukinumab 150 mg ali 300 mg subkutano v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato enak odmerek enkrat na mesec

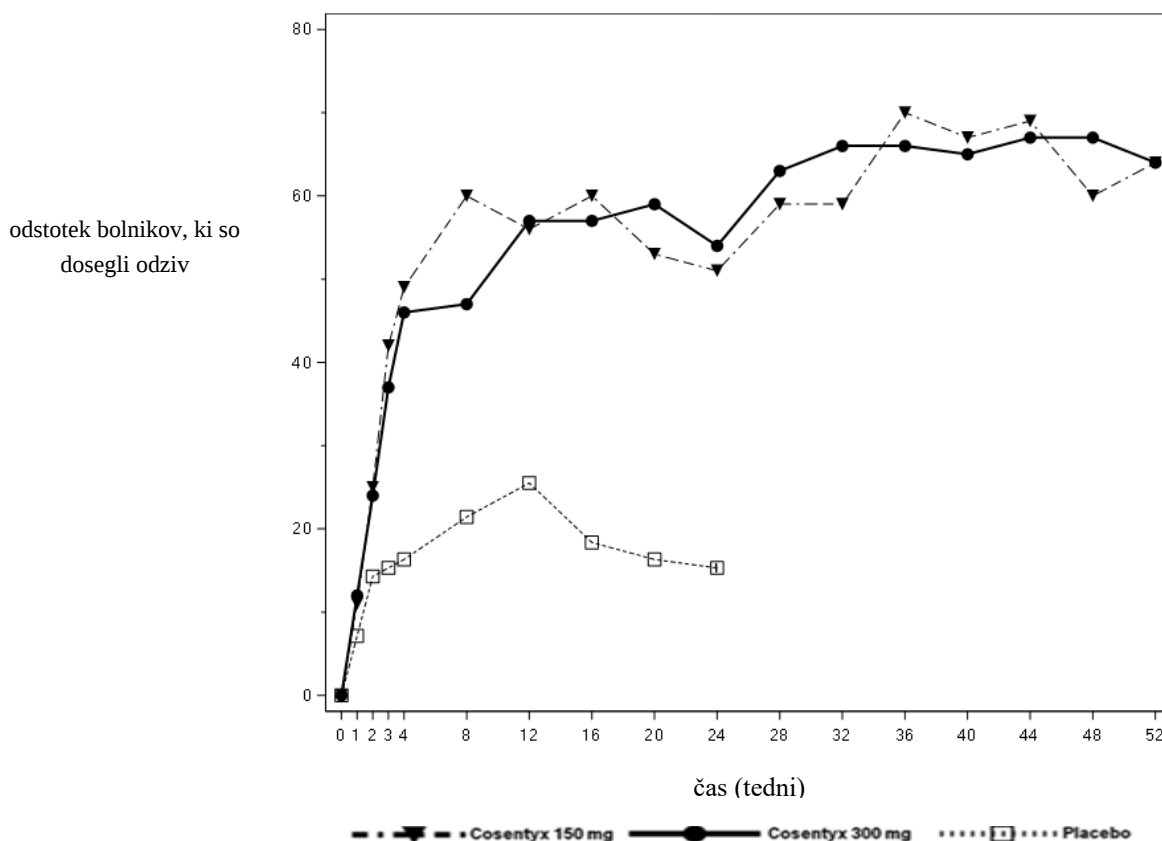
† pri bolnikih, ki so imeli daktilitis ob izhodišču (n=27, 32 oziroma 46 v 2. študiji psoriatičnega artritisa in n=124, 80 oziroma 82 v 3. študiji psoriatičnega artritisa)

‡ pri bolnikih z entezitisom ob izhodišču (n=65, 64 oziroma 56 v 2. študiji psoriatičnega artritisa in n=192, 141 oziroma 140 v 3. študiji psoriatičnega artritisa)

Sekukinumab je začel delovati že v 2. tednu zdravljenja. Do statistično značilne razlike pri doseganju odziva ACR 20 v primerjavi z uporabo placeba je prišlo v 3. tednu.

Na sliki 2 so po posameznih obiskih prikazani odstotki bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20.

Slika 2 Časovni potek doseganja odziva ACR 20 v PsA študiji 2 do 52. tedna



Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom so opažali približno enake odzive pri primarnem cilju študije in glavnih sekundarnih ciljih študije ne glede na to, ali so sočasno prejeli metotreksat ali ne. V PsA študiji 2 je po 24 tednih zdravljenja odziv ACR 20 doseglo več tistih bolnikov, ki so sočasno s sekukinumabom prejeli še metotreksat (47,7 % oziroma 54,4 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi z 20,0 % pri uporabi placeba). Podobno velja tudi za odziv ACR 50 (31,8 % oziroma 38,6 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi z 8,0 % pri uporabi placeba). Tudi tisti bolniki, ki so prejeli sekukinumab brez sočasne uporabe metotreksata, so v večjem deležu dosegali odziv ACR 20 (53,6 % oziroma 53,6 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi z 10,4 % pri uporabi placeba). Podobno velja tudi za odziv ACR 50 (37,5 % oziroma 32,1 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi s 6,3 % pri uporabi placeba).

V PsA študiji 2 so bolniki po 24 tednih zdravljenja s sekukinumabom dosegali odziv ACR 20 v večjem deležu kot tisti s placebom, in sicer tako bolniki brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNF α kot tisti, pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje z zaviralcem TNF α , pri čemer je bil delež bolnikov z odzivom med tistimi brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNF α celo nekoliko večji (brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem TNF α : 64 % oziroma 58 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi s 15,9 % pri uporabi placeba; anti-TNF α neodzivni bolniki: 30 % oziroma 46 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg v primerjavi s 14,3 % pri uporabi placeba). V podskupini anti-TNF α neodzivnih bolnikov je samo pri uporabi odmerka 300 mg prišlo do statistično značilno večjega deleža bolnikov, ki so dosegli odziv ACR 20, v primerjavi z uporabo placeba ($p < 0,05$). V tej podskupini je pri uporabi odmerka 300 mg prišlo do klinično pomembne prednosti v primerjavi z uporabo odmerka 150 mg pri več sekundarnih ciljih študije. Izboljšanje pri doseganju odziva PASI 75 so opažali v obeh podskupinah, do statistično značilne prednosti pa je prišlo pri uporabi odmerka 300 mg pri anti-TNF α neodzivnih bolnikih.

Do izboljšanja je prišlo pri vseh ocenah po kriterijih ACR, vključno z bolnikovo oceno bolečine. V PsA študiji 2 je bil delež bolnikov, ki so po 24 tednih zdravljenja dosegli odziv po spremenjenih kriterijih za psoriatični artritis (PsARC - modified PsA Response Criteria), večji v skupini s sekukinumabom (59,0 % oziroma 61,0 % pri odmerkih 150 mg oziroma 300 mg) v primerjavi z uporabo placeba (26,5 %).

V PsA študiji 1 in 2 se je učinkovitost zdravljenja ohranjala do konca 104. tedna. V PsA študiji 2 je med 200 bolniki, ki so bili že takoj randomizirani na zdravljenje s sekukinumabom 150 mg in 300 mg, 178 bolnikov (89 %) ob koncu 52. tedna še vedno prejelo zdravljenje. Med 100 bolniki, ki so bili randomizirani na zdravljenje s sekukinumabom 150 mg, jih je 64, 39 oziroma 20 doseglo odziv ACR 20, ACR 50 oziroma ACR 70. Med 100 bolniki, ki so bili randomizirani na zdravljenje s sekukinumabom 300 mg, jih je 64, 44 oziroma 24 doseglo odziv ACR 20, ACR 50 oziroma ACR 70.

Radiografski odziv

V PsA študiji 3 so zaviranje napredovanja strukturnih okvar ocenjevali radiografsko in izrazili kot spremembo modificirane skupne Sharpove ocene (mTSS - modified total Sharp Score) in njenih komponent, ocene erozije sklepov in ocene zožitve sklepne špranje. Rentgenske posnetke rok, zapestij in stopal so pridobili ob izhodišču, v tednu 16 in/ali tednu 24, ocenila pa sta jih neodvisno najmanj dva ocenjevalca, in sicer slepo, brez dostopa do podatkov o zdravljeni skupini in zaporedni številki obiska. Zdravljenje s sekukinumabom v odmerku 150 mg ali 300 mg je statistično značilno bolj zavrlo hitrost napredovanja okvar perifernih sklepov v primerjavi z uporabo placeba glede na spremembo ocene mTSS po 24 tednih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo (preglednica 10).

Zaviranje napredovanja strukturnih okvar so ocenjevali tudi v PsA študiji 1 po 24 in po 52 tednih v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. V preglednici 10 so predstavljeni rezultati po 24 tednih zdravljenja.

Preglednica 10 Sprememba modificirane skupne Sharpove ocene pri psoriatičnem artritisu

	PsA študija 3			PsA študija 1	
	placebo n=296	sekukinumab 150 mg ¹ n=213	sekukinumab 300 mg ¹ n=217	placebo n=179	sekukinumab 150 mg ² n=185
Skupna ocena					
izhodiščna ocena (SD)	15,0 (38,2)	13,5 (25,6)	12,9 (23,8)	28,4 (63,5)	22,3 (48,0)
povprečna sprememba po 24 tednih	0,50	0,13*	0,02*	0,57	0,13*
*p<0,05 glede na absolutno vrednost, gre za neprilagojeno vrednost p					
¹ sekukinumab 150 mg ali 300 mg subkutano v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato enak odmerek enkrat na mesec					
² 10 mg/kg v tednih 0, 2 in 4, nato subkutano odmerjanje 75 mg ali 150 mg					

V PsA študiji 1 se je zaviranje napredovanja strukturnih okvar pri uporabi sekukinumaba ohranilo do konca 52. tedna.

V PsA študiji 3 so bili odstotki bolnikov brez napredovanja bolezni (kar je opredeljeno kot sprememba ocene mTSS od izhodiščne za $\leq 0,5$) v času od randomizacije do konca 24. tedna 80,3 %, 88,5 % in 73,6 % za uporabo sekukinumaba 150 mg ali 300 mg oziroma placeba. Zaviralni učinek na napredovanje strukturnih okvar so opažali tako pri tistih, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNF α , kot pri tistih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z zaviralci TNF α , pa tudi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli metotreksat, in pri tistih, ki niso sočasno prejeli metotreksata.

V PsA študiji 1 je bil odstotek bolnikov brez napredovanja bolezni (kar je opredeljeno kot sprememba modificirane skupne Sharpove ocene od izhodiščne za $\leq 0,5$) v času od randomizacije do konca 24. tedna 82,3 % v skupini z začetnim odmerkom sekukinumaba 10 mg/kg intravensko in nato z vzdrževalnim odmerkom 150 mg subkutano ter 75,7 % v skupini s placebom. Odstotki bolnikov brez napredovanja bolezni v času od 24. tedna do konca 52. tedna so bili v skupinah z začetnim odmerkom sekukinumaba 10 mg/kg intravensko in nato z vzdrževalnim odmerkom bodisi 150 mg subkutano 85,7 %, pri bolnikih, ki so sprva jemali placebo, nato pa so prešli na odmerek 75 mg ali 150 mg subkutano vsake 4 tedne od 16. tedna do konca 24. tedna, pa je bilo takih bolnikov 86,8 %.

Aksialna prizadetost pri psoriatičnem artritisu

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (MAXIMISE) so ocenjevali učinkovitost sekukinumaba pri 485 bolnikih, ki so imeli psoriatični artritis z aksialno prizadetostjo in še niso prejeli bioloških zdravil ter pri njih ni prišlo do zadostnega odziva na zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. Dosežen je bil cilj glede primarne spremenljivke, ki je bila najmanj 20-odstotno izboljšanje ocene ASAS (ASAS 20) po kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society) po 12 tednih zdravljenja. Zdravljenje s sekukinumabom 300 mg in 150 mg je v primerjavi z uporabo placeba povzročilo večje izboljšanje glede znakov in simptomov (vključno z zmanjšanjem bolečin v hrbtenici od izhodišča) in izboljšanje telesne zmogljivosti (glejte preglednico 11).

Preglednica 11 Klinični odziv v študiji MAXIMISE po 12 tednih

	placebo (n=164)	150 mg (n=157)	300 mg (n=164)
odziv ASAS 20, % (95-odstotni IZ)	31,2 (24,6; 38,7)	66,3 (58,4; 73,3)*	62,9 (55,2; 70,0)*
odziv ASAS 40, % (95-odstotni IZ)	12,2 (7,8; 18,4)	39,5 (32,1; 47,4)**	43,6 (36,2; 51,3)**
BASDAI 50, % (95-odstotni IZ)	9,8 (5,9; 15,6)	32,7 (25,8; 40,5)**	37,4 (30,1; 45,4)**
bolečine v hrbtenici, VAS (95-odstotni IZ)	-13,6 (-17,2; -10,0)	-28,5 (-32,2; -24,8)**	-26,5 (-30,1; -22,9)**
telesna zmogljivost, HAQ-DI (95-odstotni IZ)	-0,155 (-0,224; -0,086)	-0,330 (-0,401; -0,259)**	-0,389 (-0,458, -0,320)**
* $p < 0,0001$; v primerjavi s placebom z uporabo večkratne imputacije ** primerjava s placebom ni bila prilagojena na številčnost primerjav ASAS: ocena po kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society); BASDAI: ocena Bathovega indeksa aktivnosti bolezn (BASDAI- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); VAS: ocena bolečine na vizualni analogni lestvici (VAS - Visual Analog Scale); HAQ-DI: indeks invalidnosti pri vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index)			

Izboljšanje pri ocenah ASAS 20 in ASAS 40 so pri obeh odmerkih sekukinumaba opazili do konca 4. tedna in to izboljšanje se je ohranilo do 52 tednov.

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja

V PsA študiji 2 in v PsA študiji 3 so pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab 150 mg ($p=0,0555$ in $p<0,0001$) oziroma 300 mg ($p=0,0040$ in $p<0,0001$) opazili večje izboljšanje telesne zmogljivosti kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, glede na indeks invalidnosti pri vprašalniku za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire-Disability Index), ki so ga ocenjevali po 24 tednih oziroma po 16 tednih. Izboljšanje ocene HAQ-DI so opazili ne glede na predhodno izpostavljenost zaviralcu TNF α . Podobne odzive so opazili tudi v PsA študiji 1.

Bolniki, ki so prejeli sekukinumab, so navajali statistično značilno povečanje ocene z zdravjem povezane kakovosti življenja po vprašalniku SF-36 PCS (SF-36 PCS - Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) ($p<0,001$). Dokazali so tudi statistično značilno izboljšanje pri raziskovalnih ciljih študije, ki so jih ocenjevali s pomočjo vprašalnika FACIT-F (FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) pri odmerjanju 150 mg in 300 mg zdravila v primerjavi s placebom (7,97 oziroma 5,97 v primerjavi z 1,63) in to izboljšanje se je v PsA študiji 2 ohranilo do konca 104. tedna.

Podobne odzive so opazili v PsA študiji 1, učinkovitost zdravljenja pa se je ohranila do konca 52. tedna.

*Aksialni spondiloartritis**Ankilozirajoči spondilitis / radiografski aksialni spondiloartritis*

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah faze III pri 816 bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom in oceno Bathovega indeksa aktivnosti bolezn BASDAI ≥ 4 (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) kljub zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, s kortikosteroidi ali imunomodilirajočimi antirevmatičnimi zdravili. Pri bolnikih v študiji ankilozirajočega spondilitisa 1 (AS študiji 1) in študiji ankilozirajočega spondilitisa 2 (AS študiji 2) je bila mediana časa od postavitve diagnoze ankilozirajočega spondilitisa 2,7 do 5,8 let. V obeh študijah je bil primarni cilj študije najmanj 20-odstotno izboljšanje ocene ASAS (ASAS 20) po kriterijih Mednarodnega

združenja za spondiloarthritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society) po 16 tednih zdravljenja.

V AS študiji 1, AS študiji 2 in AS študiji 3 je bilo 27,0 %, 38,8 % oziroma 23,5 % bolnikov predhodno zdravljenih z zaviralcem TNF α , zdravljenje z njim pa so prekinili bodisi zaradi neučinkovitosti ali neprenašanja zdravila (anti-TNF α neodzivni bolniki).

V AS študiji 1 (študiji MEASURE 1) so ocenjevali 371 bolnikov, med katerimi jih je 14,8 % sočasno prejelo metotreksat, 33,4 % pa jih je sočasno prejelo sulfasalazin. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejetje sekukinumaba, so ga prejeli v odmerku 10 mg/kg intravensko enkrat na teden v tednih 0, 2 in 4, nato pa bodisi 75 mg ali 150 mg subkutano enkrat na mesec, kar se je začelo v tednu 8. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje placeba in pri katerih ni prišlo do odziva do tedna 16, so takoj prešli na uporabo sekukinumaba (zgodnje reševanje), vsi drugi bolniki s placebom pa so prešli na uporabo sekukinumaba (bodisi 75 mg ali 150 mg subkutano) v tednu 24, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec.

V AS študiji 2 (študiji MEASURE 2) so ocenjevali 219 bolnikov, med katerimi jih je 11,9 % sočasno prejelo metotreksat, 14,2 % pa jih je sočasno prejelo sulfasalazin. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejetje sekukinumaba, so ga prejeli v odmerku 75 mg ali 150 mg subkutano enkrat na teden v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec. Po 16 tednih so bolnike, ki so bili sprva randomizirani na prejetje placeba, ponovno randomizirali, tako da so prejeli sekukinumab (bodisi 75 mg ali 150 mg subkutano) enkrat na mesec.

V AS študiji 3 (študiji MEASURE 3) so ocenjevali 226 bolnikov, med katerimi jih je 13,3 % sočasno prejelo metotreksat, 23,5 % pa jih je sočasno prejelo sulfasalazin. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejetje sekukinumaba, so ga prejeli v odmerku 10 mg/kg intravensko v tednih 0, 2 in 4, nato pa bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano enkrat na mesec. Po 16 tednih so bolnike, ki so bili sprva randomizirani na prejetje placeba, ponovno randomizirali, tako da so prejeli sekukinumab bodisi 150 mg ali 300 mg subkutano enkrat na mesec. Primarni cilj študije je bil dosežen odziv ASAS 20 po 16 tednih. Bolniki do 52. tedna niso vedeli, kateri režim zdravljenja prejema (slepo zdravljenje), študija pa je za njih trajala 156 tednov.

Znaki in simptomi

V AS študiji 2 je zdravljenje s sekukinumabom 150 mg po 16 tednih povzročilo večje izboljšanje po merilih aktivnosti bolezni kot uporaba placeba (glejte preglednico 12).

Preglednica 12 Klinični odziv v AS študiji 2 po 16 tednih

izid (vrednost p za primerjavo z uporabo placeba)	placebo (n = 74)	75 mg (n = 73)	150 mg (n = 72)
odziv ASAS 20, %	28,4	41,1	61,1***
odziv ASAS 40, %	10,8	26,0	36,1***
hsCRP (razmerje med kasnejšo in izhodiščno vrednostjo)	1,13	0,61	0,55***
odziv ASAS 5/6, %	8,1	34,2	43,1***
delna remisija po kriterijih ASAS, %	4,1	15,1	13,9
BASDAI 50, %	10,8	24,7*	30,6**
pomembno izboljšanje ASDAS-CRP	4,1	15,1*	25,0***

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001; v primerjavi s placebom
Vse vrednosti p so prilagojene na večkratnost testiranja po vnaprej opredeljenem hierarhičnem redu, razen vrednosti p za BASDAI 50 in ASDAS-CRP.
V primeru neodzivnosti so bile za binarni cilj študije manjkajoče vrednosti imputirane.

ASAS: ocena po kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society); BASDAI: ocena Bathovega indeksa aktivnosti bolezni (BASDAI - Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); hsCRP: C reaktivni protein visoke občutljivosti (hsCRP: C - high-sensitivity C-reactive protein); ASDAS: ocena aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

V AS študiji 2 je sekukinumab v odmerku 150 mg glede na odziv ASAS 20 začelo delovati že v 1. tednu, glede na odziv ASAS 40 pa v 2. tednu (bilo je boljše od placeba).

Pri uporabi odmerka 150 mg sekukinumaba je v primerjavi z uporabo placeba večji delež bolnikov dosegel odziv ASAS 20 po 16 tednih, in sicer tako med bolniki, ki predhodno še niso prejeli zaviralca TNF α (68,2 % v primerjavi z 31,1 %; p<0,05), kot med anti-TNF α neodzivnimi bolniki (50,0 % v primerjavi s 24,1 %; p<0,05).

V AS študiji 1 in AS študiji 2 je pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab (v odmerku 150 mg v AS študiji 2 in pri obeh režimih zdravljenja v AS študiji 1), po 16 tednih prišlo do statistično značilnega izboljšanja znakov in simptomov, pri čemer je bila izraženost odziva primerljiva med skupinama predhodno nezdravljenih in z zaviralci TNF α neodzivnih bolnikov, učinkovitost pa se je v obeh podskupinah ohranila do konca 52 tedna. V AS študiji 2 je med 72 bolniki, ki so bili že takoj randomizirani na prejetje sekukinumaba 150 mg, 61 bolnikov (84,7 %) ob koncu 52. tedna še vedno prejelo zdravlilo. Med 72 bolniki, ki so bili randomizirani na prejetje sekukinumaba 150 mg, jih je 45 oziroma 35 doseglo odziv ASAS 20 oziroma ASAS 40.

V AS študiji 3 je pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab (v odmerku 150 mg ali 300 mg), po 16 tednih prišlo do izboljšanja znakov in simptomov in do odzivov za oceno učinkovitosti v okviru primarnega cilja študije (odziva ASAS 20), ki so bili primerljivi ne glede na višino odmerka in boljši od tistih pri uporabi placeba. V celoti so bili deleži bolnikov z odzivi za oceno učinkovitosti za vse sekundarne cilje študije večji v skupini z odmerkom 300 mg kot v skupini z odmerkom 150 mg. V obdobju slepega zdravljenja je do 52. tedna v skupini z odmerkom 150 mg odziv ASAS 20 doseglo 69,7 % in odziv ASAS 40 47,6 % bolnikov, v skupini z odmerkom 300 mg pa je odziv ASAS 20 doseglo 74,3 % in odziv ASAS 40 57,4 % bolnikov. Odzivi ASAS 20 in ASAS 40 so se ohranili do 156. tedna (69,5 % in 47,6 % v skupini z odmerkom 150 mg v primerjavi s 74,8 % in 55,6 % v skupini z odmerkom 300 mg). Večje deleže bolnikov z odzivom v prid odmerku 300 mg so opazili tudi pri delni remisiji po kriterijih ASAS (ASAS PR - ASAS partial remission) do 16. tedna in to se je ohranilo do 156. tedna. Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje z zaviralcem TNF α (n=36)

so opazali večje razlike v stopnji odziva v prid odmerku 300 mg v primerjavi z odmerkom 150 mg kot pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNF α (n=114).

Gibljivost hrbtenice:

Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg, je prišlo do izboljšanja gibljivosti hrbtenice, kar so ocenjevali s spremembo vrednosti Bachovega indeksa gibljivosti hrbtenice BASMI od izhodišča po 16 tednih, in sicer tako v AS študiji 1 (-0,40 v primerjavi z -0,12 pri uporabi placeba; p=0,0114) kot v AS študiji 2 (-0,51 v primerjavi z -0,22 pri uporabi placeba; p=0,0533). Navedeno izboljšanje se je ohranilo do konca 52. tedna.

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja:

Tako v AS študiji 1 kot v AS študiji 2 so pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg, opazili večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja po oceni z vprašalnikom o kakovosti življenja za bolnike z ankilozirajočim spondilitisom (ASQoL) (p=0,001) in po oceni z vprašalnikom SF-36 PCS (SF-36 PCS - Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (p<0,001). Poleg tega so pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg, opazili statistično značilno večje izboljšanje v primerjavi z uporabo placeba glede raziskovalnih ciljev študije, in sicer glede telesne zmogljivosti po Bachovi oceni funkcionalne zmogljivosti pri ankilozirajočem spondilitisu BASFI (BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) (-2,15 v primerjavi z -0,68 pri uporabi placeba) in glede utrujenosti po oceni utrujenosti pri zdravljenju kronične bolezni FACIT-F (FACIT-F - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) (8,10 v primerjavi s 3,30 pri uporabi placeba). Ta izboljšanja so se ohranila do konca 52. tedna.

Aksialni spondiloartritis brez radiografskega dokaza za AS (nr-axSpA)

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali v eni randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III (študiji PREVENT), ki je obsegala 2-letno osnovno fazo in 2-letno podaljšano fazo, in sicer pri 555 bolnikih z aktivnim aksialnim spondiloartritisom brez radiografskega dokaza za AS (nr-axSpA), ki je po klasifikacijskih kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS) ustrezal diagnozi aksialnega spondiloartritisa (axSpA) brez radiografsko vidnih sprememb v sakroiliakalnih sklepkih, kar ustreza modificiranim newyorškim kriterijem za diagnozo ankilozirajočega spondilitisa (AS). Vključeni so bili bolniki z aktivno boleznijo, ki je bila opredeljena z oceno Bathovega indeksa aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa (BASDAI) ≥ 4 , s skupno oceno bolečin v hrbtu VAS (oceno bolečine na vizualni analogni lestvici) ≥ 40 (na lestvici od 0-100 mm) kljub tedanjemu ali predhodnemu zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ter z zvišanimi vrednostmi C-reaktivnega proteina (CRP) in/ali znaki sakroiliitisa pri magnetnoresonančnem (MR) slikanju. Pri bolnikih v tej študiji je od postavitve diagnoze aksialnega spondiloartritisa minilo povprečno od 2,1 do 3,0 let. Med preiskovanci v tej študiji je bilo 54 % žensk.

V študiji PREVENT je bilo 9,7 % bolnikov predhodno zdravljenih z zaviralcem TNF α , zdravljenje z njim pa so prekinili bodisi zaradi neučinkovitosti ali neprenašanja zdravila (anti-TNF α neodzivni bolniki).

V študiji PREVENT je 9,9 % bolnikov sočasno prejelo metotreksat, 14,8 % pa jih je sočasno prejelo sulfasalazin. V obdobju dvojno slepega zdravljenja so bolniki 52 tednov prejeli bodisi placebo ali sekukinumab. Bolniki, ki so jih randomizirali na prejemanje sekukinumaba, so ga prejeli subkutano v odmerku 150 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa so enak odmerek prejeli vsak mesec, ali pa so enkrat na mesec prejeli injekcijo sekukinumaba v odmerku 150 mg. Primarni cilj študije je bilo najmanj 40-odstotno izboljšanje ocene ASAS (ASAS 40) po kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society) po 16 tednih zdravljenja pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja z zaviralci TNF α .

Znaki in simptomi:

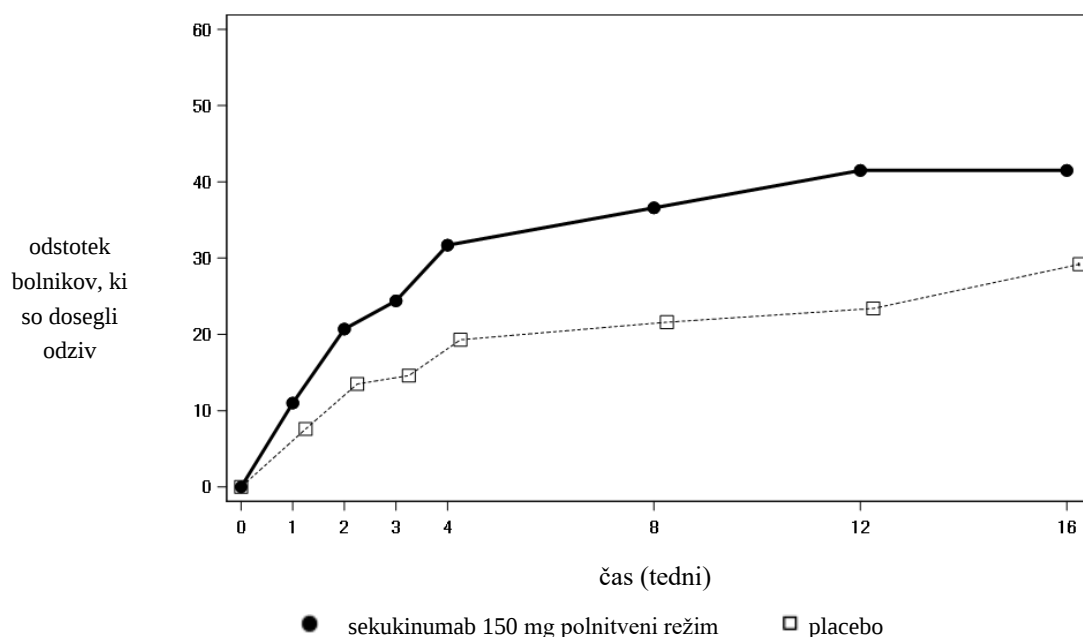
V študiji PREVENT je zdravljenje s sekukinumabom 150 mg po 16 tednih povzročilo statistično značilno večje izboljšanje po merilih aktivnosti bolezni kot uporaba placeba. Omenjena merila vključujejo ASAS 40, ASAS 5/6, BASDAI, BASDAI 50, vrednosti C-reaktivnega proteina visoke občutljivosti (hsCRP), ASAS 20 in delno remisijo po kriterijih ASAS v primerjavi z uporabo placeba (preglednica 13). Odzivi so se ohranili do konca 52. tedna.

Preglednica 13 Klinični odziv v študiji PREVENT po 16 tednih

izid (vrednost p za primerjavo z uporabo placeba)	placebo	150 mg ¹
število randomiziranih bolnikov, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNFα	171	164
odziv ASAS 40, %	29,2	41,5*
skupno število randomiziranih bolnikov	186	185
odziv ASAS 40, %	28,0	40,0*
odziv ASAS 5/6, %	23,7	40,0*
ocena BASDAI, razlika povprečja najmanjših kvadratov od izhodiščne ocene	-1,46	-2,35*
BASDAI 50, %	21,0	37,3*
hsCRP (razmerje med kasnejšo in izhodiščno vrednostjo)	0,91	0,64*
odziv ASAS 20, %	45,7	56,8*
delna remisija po kriterijih ASAS, %	7,0	21,6*
*p<0,05 v primerjavi s placebom Vse vrednosti p so prilagojene na večkratnost testiranja po vnaprej opredeljenem hierarhičnem redu. V primeru neodzivnosti so bile za binarni cilj študije manjkajoče vrednosti imputirane. ¹sekukinumab 150 mg subkutano v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa enak odmerek enkrat na mesec ASAS: ocena po kriterijih Mednarodnega združenja za spondiloartritis (ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society); BASDAI: ocena Bathovega indeksa aktivnosti bolezni (BASDAI- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); hsCRP: C reaktivni protein visoke občutljivosti (hsCRP: C - high-sensitivity C-reactive protein)		

V študiji PREVENT je pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNF α , sekukinumab v odmerku 150 mg v smislu odziva ASAS 40 začel delovati že v 3. tednu (boljše od placeba). Na sliki 3 so po posameznih obiskih prikazani odstotki bolnikov, ki so dosegli odziv ASAS 40, v skupini bolnikov, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNF α .

Slika 3 Časovni potek doseganja odziva ASAS 40 pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli zaviralcev TNF α , v študiji PREVENT do 16. tedna



Odzivi ASAS 40 so bili v 16. tednu pri prejemanju sekukinumaba v odmerku 150 mg bolj pogosti kot pri uporabi placeba.

Telesna zmogljivost in z zdravjem povezana kakovost življenja:

Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg, so do 16. tedna opazili statistično značilno večje izboljšanje glede telesne zmogljivosti po oceni BASFI v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (16. teden: -1,75 v primerjavi z -1,01, $p < 0,05$). Bolniki, ki so prejeli sekukinumab, so do 16. tedna navajali pomembno izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, po oceni z vprašalnikom o kakovosti življenja za bolnike z ankilozirajočim spondilitisom (ASQoL) (razlika povprečja najmanjših kvadratov: 16. teden: -3,45 v primerjavi z -1,84, $p < 0,05$) in po oceni z vprašalnikom SF-36 PCS (SF-36 PCS Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary) (razlika povprečja najmanjših kvadratov: 16. teden: 5,71 v primerjavi z 2,93, $p < 0,05$). Navedena izboljšanja so se ohranila do konca 52. tedna.

Gibljivost hrbtenice:

Gibljivost hrbtenice so vrednotili z Bachovim indeksom gibljivosti hrbtenice (z oceno BASMI) do 16. tedna. Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, so v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, opazili večje absolutne vrednosti izboljšanja ocene BASMI v tednih 4, 8, 12 in 16.

Zaviranje vnetja na magnetnoresonančnih (MR) posnetkih:

Ob izhodišču in v 16. tednu so ocenili znake vnetja z MR slikanjem in spremembe izrazili kot razlike naslednjih ocen od izhodiščnih vrednosti: Berlinove ocene edema sakroiliakalnega sklepa in ocene ASSpiMRI-a ter Berlinove ocene za hrbtenico. Pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, so opazili znake zaviranja vnetja tako v sakroiliakalnih sklepih kot v hrbtenici. Pri Berlinovi oceni edema sakroiliakalnega sklepa je pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab v odmerku 150 mg, ($n=180$) povprečna sprememba od izhodiščne vrednosti znašala -1,68 v primerjavi z -0,39 pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ($n=174$) ($p < 0,05$).

Pediatrična populacija

Psoriza s plaki pri pediatričnih bolnikih

Pokazalo se je, da sekukinumab izboljša znake in simptome ter z zdravjem povezano kakovost življenja pri pediatričnih bolnikih, ki so stari 6 let ali več in imajo psorizo s plaki (glejte preglednici 15 in 17).

Huda psoriza s plaki

Varnost in učinkovitost sekukinumaba so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom in etanerceptom kontrolirani študiji faze III pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let in so imeli hudo psorizo s plaki, opredeljeno z oceno PASI ≥ 20 , oceno IGA mod 2011 4 in prizadetostjo najmanj 10 % površine kože ter so bili primerni za sistemsko zdravljenje. Približno 43 % bolnikov je bilo že prej zdravljenih s fototerapijo, 53 % s konvencionalno sistemsko terapijo in 3 % z biološkimi zdravili. 9 bolnikov je imelo sočasno tudi psoriatični artritis.

V pediatrični študiji psorize 1 so ocenjevali 162 bolnikov, ki so jih randomizirali na prejemanje nizkega odmerka sekukinumaba (75 mg pri telesni masi < 50 kg oziroma 150 mg pri telesni masi ≥ 50 kg), visokega odmerka sekukinumaba (75 mg pri telesni masi < 25 kg, 150 mg pri telesni masi od ≥ 25 kg do < 50 kg oziroma 300 mg pri telesni masi ≥ 50 kg) ali placeba v tednih 0, 1, 2, 3 in 4, nato pa na enak odmerek enkrat na 4 tedne, ali na prejemanje etanercepta. Bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje etanercepta, so prejeli 0,8 mg/kg enkrat na teden (do največ 50 mg). V preglednici 14 je navedena porazdelitev bolnikov po kategorijah telesne mase in starosti ob randomizaciji.

Preglednica 14 Porazdelitev bolnikov po kategorijah telesne mase in starosti v pediatrični študiji psorize 1

Sloji ob randomizaciji	opis	nizek odmerek sekukinumaba n=40	visok odmerek sekukinumaba n=40	placebo n=41	etanercept n=41	skupaj N=162
starost	6-<12 let	8	9	10	10	37
	≥ 12 - <18 let	32	31	31	31	125
telesna masa	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 - <50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Bolniki, ki so bili sprva randomizirani na prejemanje placeba in pri katerih po 12 tednih ni prišlo do odziva, so prešli v eno od skupin s sekukinumabom, bodisi z nizkim ali visokim odmerkom (z odmerjanjem glede na kategorijo telesne mase), in sicer so študijsko zdravilo prejeli v tednih 12, 13, 14 in 15, nato pa enak odmerek enkrat na 4 tedne z začetkom v tednu 16. Primarni cilj študije je bil sestavljen iz deleža bolnikov, ki dosežejo odziv PASI 75, in deleža bolnikov, ki dosežejo odziv IGA mod 2011 z oceno "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" (0 ali 1) po 12 tednih zdravljenja.

V 12-tedenskem s placebom kontroliranem obdobju je bila učinkovitost glede na postavke sestavljenega primarnega cilja opazovanja pri uporabi nizkega odmerka sekukinumaba podobna kot pri uporabi visokega odmerka. Ocenjeni razmerji obetov v prid obeh odmerkov sekukinumaba sta bili statistično značilni tako za odziv PASI 75 kot za odziv z oceno IGA mod 2011 0 ali 1.

Vse bolnike so glede učinkovitosti in varnosti spremljali 52 tednov po prejemu prvega odmerka. Deleži bolnikov, ki dosežejo odziv PASI 75 in oceno IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" (0 ali 1), so se med študijskimi skupinami s sekukinumabom oziroma placebom začeli razlikovati pri prvem študijskem obisku po izhodišču v tednu 4, v tednu 12 pa je bila razlika med njimi še bolj izrazita. Odziv se je ohranil v celotnem 52-tedenskem obdobju (glejte preglednico 15). Tudi povečanje deleža bolnikov z odzivom PASI 50, 90, 100 in deleža bolnikov z oceno pri dermatološkem vprašalniku o kakovosti življenja pri otrocih CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) 0 ali 1 sta se ohranili v celotnem 52-tedenskem obdobju.

Poleg tega so bili tako v skupinah z nizkim kot v tistih z visokim odmerkom deleži bolnikov z odzivom PASI 75, oceno IGA 0 ali 1 in z odzivom PASI 90 v tednih 12 in 52 večji kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z etanerceptom (glejte preglednico 15).

Po več kot 12 tednih zdravljenja sta bili učinkovitosti nizkega in visokega odmerka sekukinumaba primerljivi, vendar je bila pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg učinkovitost visokega odmerka večja.

Varnostna profila pri uporabi nizkega oziroma visokega odmerka sta bila primerljiva in sta se ujemala z varnostnim profilom pri odraslih.

Preglednica 15 Povzetek kliničnih odzivov pri pediatričnih bolnikih s hudo psoriazo v tednih 12 in 52 (pediatrična študija psoriaze 1)*

Kriterij odziva	primerjava zdravljenja med	'preizkušani režim'	'primerjalni režim'	ocena razmerja obetov (95-odstotni IZ)	vrednost p
	'preizkušanim režimom' in 'primerjalnim režimom'	n**/m (%)	n**/m (%)		
Po 12 tednih***					
PASI 75	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi s placebom	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
Po 52 tednih					
PASI 75	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	nizek odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	visok odmerek sekukinumaba v primerjavi z etanerceptom	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	

* v primeru manjkajoče vrednosti je bila imputirana neodzivnost

** n je število bolnikov z odzivom, m = število bolnikov, primernih za ocenjevanje

*** razširjeno časovno okno okrog 12. tedna

Razmerje obetov, 95-odstotni interval zaupanja in vrednost p so pridobljeni z uporabo modela eksaktne logistične regresije z naslednjimi dejavniki: študijska skupina, izhodiščna kategorija telesne mase in starostna kategorija.

V 12. tednu je izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja glede na oceno pri vprašalniku CDLQI 0 ali 1 navajal večji delež pediatričnih bolnikov, ki so prejeli sekukinumab, kot tistih, ki so prejeli placebo (v skupini z nizkim odmerkom 44,7 %, v skupini z visokim odmerkom 50 % in v skupini s placebom 15 %). Sčasoma so bili do 52. tedna in vključno z njim deleži teh bolnikov v obeh odmernih skupinah s sekukinumabom številčno večji kot v skupini z etanerceptom (v skupini z nizkim odmerkom 60,6 %, v skupini z visokim odmerkom 66,7 %, v skupini z etanerceptom 44,4 %).

Zmerna do huda psoriaza s plaki

Predvidevanja, da bo sekukinumab učinkovit pri zdravljenju pediatričnih bolnikov z zmerno psoriazo s plaki, temeljijo na dokazih o učinkovitosti in povezanosti med odzivom in izpostavljenostjo pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo psoriazo s plaki, pa tudi na podatkih o podobnosti poteka bolezni, patofiziologije in vpliva zdravil pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih ob enaki ravni izpostavljenosti.

Poleg tega so varnost in učinkovitost sekukinumaba ocenili v multicentrični, odprti, vzporedni študiji faze III z dvema študijskima skupinama pri pediatričnih bolnikih, ki so bili stari od 6 do manj kot 18 let in so imeli zmerno do hudo psoriazo s plaki, opredeljeno z oceno PASI ≥ 12 , oceno IGA mod 2011 ≥ 3 in prizadetostjo najmanj 10 % površine kože ter so bili primerni za sistemsko zdravljenje.

V pediatrični študiji psoriaze 2 so ocenjevali 84 bolnikov, ki so jih randomizirali na prejemanje nizkega odmerka sekukinumaba (75 mg pri telesni masi <50 kg oziroma 150 mg pri telesni masi ≥ 50 kg) ali visokega odmerka sekukinumaba (75 mg pri telesni masi <25 kg, 150 mg pri telesni masi od ≥ 25 kg do <50 kg oziroma 300 mg pri telesni masi ≥ 50 kg) v tednih 0, 1, 2, 3 in 4 in nato enak odmerek enkrat na 4 tedne. V preglednici 16 je navedena porazdelitev bolnikov po kategorijah telesne mase in starosti ob randomizaciji.

Preglednica 16 Porazdelitev bolnikov po kategorijah telesne mase in starosti v pediatrični študiji psoriaze 2

Podskupine	opis	nizek odmerek sekukinumaba n=42	visok odmerek sekukinumaba n=42	skupaj N=84
starost	6-<12 let	17	16	33
	≥ 12 - <18 let	25	26	51
telesna masa	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 - <50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Primarni cilj študije je bil sestavljen iz deleža bolnikov, ki dosežejo odziv PASI 75, in deleža bolnikov, ki dosežejo odziv IGA mod 2011 z oceno "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" (0 ali 1) po 12 tednih zdravljenja.

Učinkovitost je bila pri uporabi nizkega odmerka sekukinumaba podobna kot pri uporabi visokega odmerka in se je glede na postavke sestavljenega primarnega cilja opazovanja statistično značilno izboljšala v primerjavi s historičnimi kontrolami, ki so prejemale placebo. Ocenjena posteriorna verjetnost za pozitiven učinek zdravljenja je bila 100 %.

Bolnike so glede učinkovitosti spremljali v 52-tedenskem obdobju po prejemu prvega odmerka. Učinkovitost (opredeljeno z odzivom PASI 75 in oceno IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" [0 ali 1]) so opažali že pri prvem študijskem obisku po izhodišču v tednu 2, delež bolnikov, ki so dosegli odziv PASI 75 in oceno IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov" (0 ali 1) pa se je do 24. tedna povečal in se ohranil do 52. tedna. V 12. tednu so opažali tudi izboljšanje glede odzivov PASI 90 in PASI 100, deleža bolnikov s takimi odzivom sta se do 24. tedna še povečala in se ohranila do 52. tedna (glejte preglednico 17).

Varnostna profila pri uporabi nizkega oziroma visokega odmerka sta bila primerljiva in sta se ujemala z varnostnim profilom pri odraslih.

Preglednica 17 Povzetek kliničnih odzivov pri pediatričnih bolnikih z zmerno do hudo psoriazom v tednih 12 in 52 (pediatrična študija psoriaze 2)*

	teden 12		teden 52	
	nizek odmerek sekukinumaba	visok odmerek sekukinumaba	nizek odmerek sekukinumaba	visok odmerek sekukinumaba
število bolnikov	42	42	42	42
odziv PASI 75, n (%)	39 (92,9 %)	39 (92,9 %)	37 (88,1 %)	38 (90,5 %)
odziv z oceno IGA mod 2011 "brez znakov" ali "skoraj brez znakov", n (%)	33 (78,6 %)	35 (83,3 %)	36 (85,7 %)	35 (83,3 %)
odziv PASI 90, n (%)	29 (69 %)	32 (76,2 %)	32 (76,2 %)	35 (83,3 %)
odziv PASI 100, n (%)	25 (59,5 %)	23 (54,8 %)	22 (52,4 %)	29 (69,0 %)
* v primeru manjkajoče vrednosti je bila imputirana neodzivnost				

S temi rezultati pri populaciji pediatričnih bolnikov z zmerno do hudo psoriazom so potrdili zgoraj omenjene napovedne predpostavke na osnovi učinkovitosti in povezanosti med odzivom in izpostavljenostjo pri odraslih bolnikih.

V skupini z nizkim odmerkom je oceno 0 ali 1 pri vprašalniku CDLQI v 12. tednu doseglo 50 % bolnikov, v 52. tednu pa 70,7 % bolnikov. V skupini z visokim odmerkom je oceno 0 ali 1 pri vprašalniku CDLQI v 12. tednu doseglo 61,9 % bolnikov, v 52. tednu pa 70,3 % bolnikov.

Juvenilni idiopatski artritis (JIA)

Artritis v povezavi z entezitisom (ERA) in juvenilni psoriatični artritis (JPsA)

Učinkovitost in varnost sekukinumaba so ocenjevali pri 86 bolnikih v tridelni, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, dogodkovno vodeni, randomizirani študiji faze III pri bolnikih, ki so bili stari od 2 do manj kot 18 let in so imeli aktiven artritis v povezavi z entezitisom ali juvenilni psoriatični artritis, katerih diagnoza je bila določena po kriterijih modificirane klasifikacije mednarodne lige revmatoloških združenj (ILAR - International League of Associations for Rheumatology) za juvenilne idiopatske artritis. Študija je vključevala del z odprtim zdravljenjem (1. del), v katerem so vsi bolniki prejeli sekukinumab do 12. tedna. Bolnike, ki so do 12. tedna dosegli odziv JIA ACR 30, so vključili v dvojno slepo fazo 2. dela in jih randomizirali v razmerju 1:1 na nadaljevanje zdravljenja s sekukinumabom ali začetek zdravljenja s placebom (randomizirana opustitev zdravljenja) do 104. tedna ali do pojava zagona. Bolnike, pri katerih je prišlo do zagona, so nato vključili v odprto zdravljenje s sekukinumabom do 104. tedna (3. del).

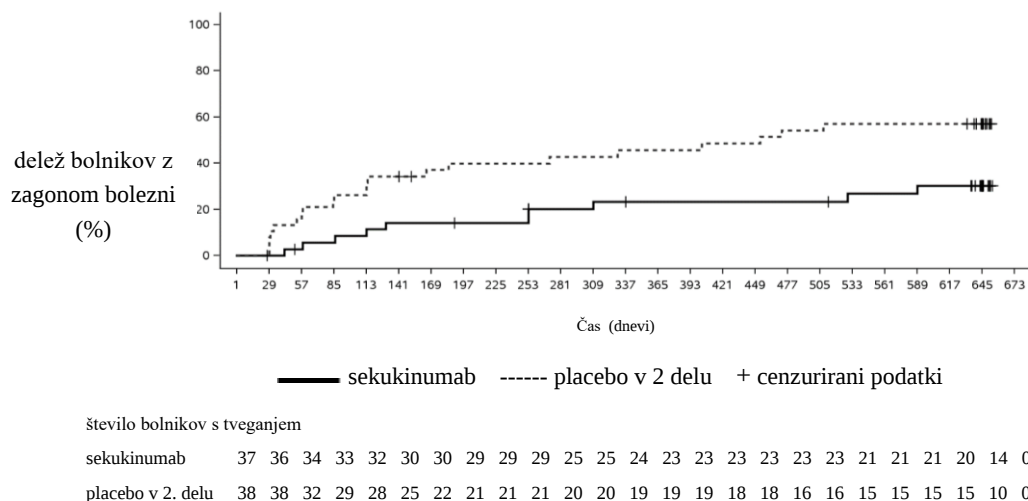
Ob vstopu v študijo so imeli bolniki naslednje podtipse JIA: 60,5 % jih je imelo ERA, 39,5 % pa JPsA. Pri teh bolnikih bodisi ni prišlo do zadostnega odziva na zdravljenje ali niso prenašali zdravljenja z najmanj enim imunomodulirajočim antirevmatičnim zdravilom (DMARD - Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) in najmanj enim nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug). O uporabi metotreksata ob izhodišču so poročali pri 65,1 % bolnikov: pri 63,5 % [33/52] bolnikov z artritisom v povezavi z ERA in pri 67,6 % [23/34] bolnikov z JPsA. 12 od 52 bolnikov z artritisom v povezavi z ERA je sočasno prejelo sulfasalazin (23,1 %). Bolnikom z izhodiščno telesno maso <50 kg (n=30) so dajali odmerek 75 mg, bolnikom s telesno maso ≥50 kg (n=56) pa so dajali odmerek 150 mg. Ob izhodišču so bili bolniki stari od 2 do 17 let, od tega so bili 3 bolniki stari od 2 do manj kot 6 let, 22 bolnikov je bilo starih od 6 do manj kot 12 let in 61 bolnikov od 12 do manj kot 18 let. Ob izhodišču je bila ocena aktivnosti juvenilnega artritisa JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) 15,1 (standardni odklon: 7,1).

Primarni cilj študije je bil čas do zagona v obdobju randomizirane opustitve zdravljenja (v 2. delu). Zagon bolezni je bil opredeljen kot poslabšanje za najmanj 30 % pri najmanj treh od šestih kriterijev odziva JIA ACR in izboljšanje za najmanj 30 % pri največ enem od šestih kriterijev odziva JIA ACR ter najmanj dva aktivno prizadeta sklepa.

Ob koncu 1. dela je 75 od 86 bolnikov (87,2 %) doseglo odziv JIA ACR 30 in so jih vključili v 2. del študije.

Primarni cilj študije je bil dosežen z dokazom statistično značilno daljšega časa do zagona bolezni pri bolnikih, ki so prejeli sekukinumab, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo v 2. delu. Tveganje za pojav zagona se je pri bolnikih, zdravljenih s sekukinumabom zmanjšalo za 72 % v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v 2. delu (razmerje ogroženosti = 0,28, 95-odstotni IZ: 0,13 do 0,63, $p < 0,001$) (slika 4 in preglednica 18). V 2. delu je do zagona prišlo pri skupno 21 bolnikih iz skupine s placebo (pri 11 z JPsa in pri 10 z ERA) v primerjavi z 10 bolniki iz skupine s sekukinumabom (pri 4 z JPsa in pri 6 z ERA).

Slika 4 Kaplan-Meierjeve ocene časa do zagona bolezni v 2. delu



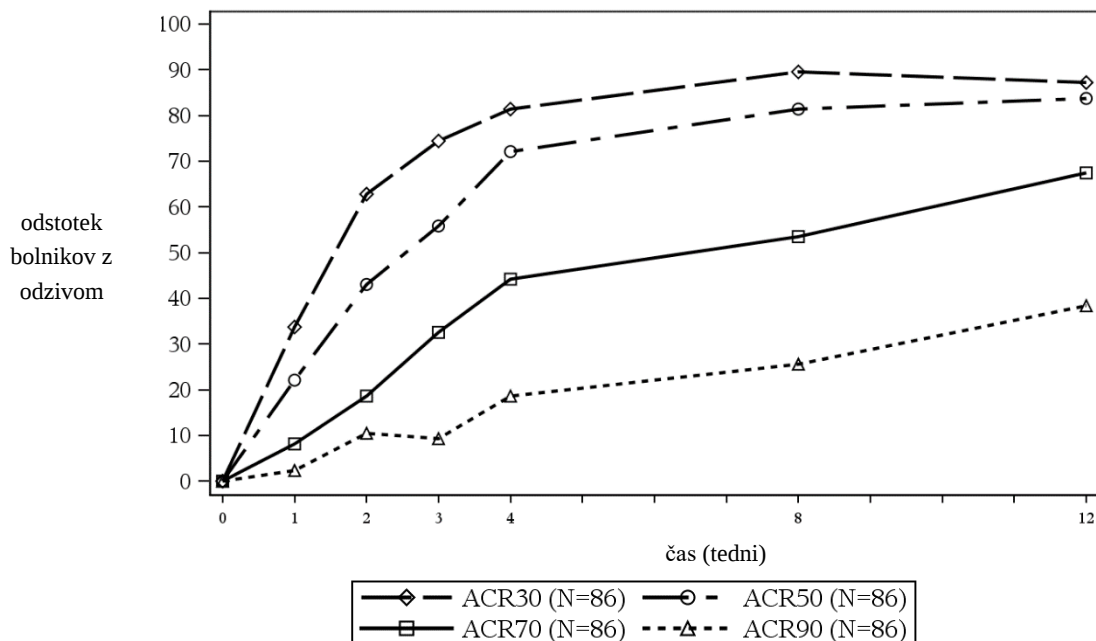
Preglednica 18 Analiza preživetja za čas do zagona bolezni – 2. del

	sekukinumab (N=37)	placebo v 2. delu (N=38)
število bolnikov z zagonom do konca 2. dela, n (%)	10 (27,0)	21 (55,3)
Kaplan-Meierjeve ocene:		
mediana, število dni (95-odstotni IZ)	NIZ (NIZ; NIZ)	453,0 (114,0; NIZ)
delež bolnikov brez zagona do 6. meseca (95-odstotni IZ)	85,8 (69,2; 93,8)	60,1 (42,7; 73,7)
delež bolnikov brez zagona do 12. meseca (95-odstotni IZ)	76,7 (58,7; 87,6)	54,3 (37,1; 68,7)
delež bolnikov brez zagona do 18. meseca (95-odstotni IZ)	73,2 (54,6; 85,1)	42,9 (26,7; 58,1)
razmerje ogroženosti glede na placebo: ocena (95-odstotni IZ)	0,28 (0,13; 0,63)	
vrednost p za stratificiran log-rank test	<0,001**	
Analizo so izvedli na podatkih vseh randomiziranih bolnikov, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila v 2. delu. sekukinumab: vsi bolniki, ki niso nikoli prejeli placeba; placebo v 2. delu: vsi bolniki, ki so prejeli placebo v 2. delu in sekukinumab v drugih obdobjih; NIZ = ni mogoče izračunati; ** = statistično značilno pri enosmerni stopnji značilnosti 0.025		

V fazi odprtega zdravljenja v 1. delu so vsi bolniki prejeli sekukinumab do 12. tedna. V 12. tednu je 83,7 % bolnikov doseglo odziv JIA ACR 50, 67,4 % jih je doseglo odziv JIA ACR 70, 38,4 % pa odziv JIA ACR 90 (slika 3). Delovanje sekukinumaba se je pokazalo že po 1 tednu. V 12. tednu je

ocena JADAS-27 znašala 4,64 (standardni odklon: 4,73), povprečno znižanje ocene JADAS-27 od izhodišča pa je bilo -10,487 (standardni odklon: 7,23).

Slika 5 Odzivi JIA ACR 30/50/70/90 pri preiskovancih do 12. tedna v 1. delu*



* v primeru manjkajoče vrednosti je bila imputirana neodzivnost

Podatki v starostni skupini od 2 do manj kot 6 let niso bili prepričljivi, ker je bilo v študijo vključeno majhno število bolnikov, mlajših od 6 let.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Cosentyx pri psorizah s plaki pri pediatričnih bolnikih v starostnem obdobju od rojstva do manj kot 6 let in pri kroničnem idiopatskem artritisu pri pediatričnih bolnikih v starostnem obdobju od rojstva do manj kot 2 leti (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih s psorizah s plaki, s psoriatičnim artritisom in pri tistih z ankilozirajočim spondilitisom so bile farmakokinetične lastnosti večinoma podobne.

Absorpcija

Po enkratnem subkutanem odmerku 300 mg v tekoči obliki je sekukinumab pri zdravih prostovoljcih dosegel najvišjo koncentracijo v plazmi $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ v času med 2. in 14. dnem po odmerjanju.

Po rezultatih analize populacijske farmakokinetike je po enkratnem subkutanem odmerku bodisi 150 mg ali 300 mg sekukinumab pri bolnikih s psorizah s plaki dosegel najvišjo koncentracijo v plazmi $13,7 \pm 4,8$ $\mu\text{g/ml}$ oziroma $27,3 \pm 9,5$ $\mu\text{g/ml}$ v času med 5. in 6. dnem po odmerjanju.

Po začetnem odmerjanju enkrat na teden v prvem mesecu je bilo po rezultatih analize populacijske farmakokinetike potrebno 31 do 34 dni za doseg najvišje koncentracije v plazmi.

Na osnovi simulacijskih podatkov je po subkutanem odmerjanju 150 mg oziroma 300 mg v stanju dinamičnega ravnovesja najvišja koncentracija ($C_{\text{max,ss}}$) znašala $27,6$ $\mu\text{g/ml}$ oziroma $55,2$ $\mu\text{g/ml}$. Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da se stanje dinamičnega ravnovesja pri režimu odmerjanja enkrat na mesec vzpostavi po 20 tednih.

Pri rednem odmerjanju enkrat na mesec v času vzdrževalnega zdravljenja so po rezultatih analize populacijske farmakokinetike v primerjavi z izpostavljenostjo zdravilu po enkratnem odmerku pri bolnikih izmerili 2-krat višje vrednosti najvišje koncentracije v serumu in površine pod krivuljo časovnega poteka koncentracije (AUC).

Rezultati analize populacijske farmakokinetike so pokazali, da se pri bolnikih s psoriazo s plaki sekukinumab absorbira s povprečno absolutno biološko uporabnostjo 73 %. Po podatkih več študij znaša absolutna biološka uporabnost med 60 % in 77 %.

Po podatkih populacijskega modela farmakokinetike je biološka uporabnost sekukinumaba pri bolnikih s psoriatičnim artritisom 85 %.

Po enkratnem subkutanem injiciranju 300 mg raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi pri bolnikih s psoriazo s plaki je bila sistemska izpostavljenost sekukinumabu podobna, kot so jo predhodno opazili pri dveh injiciranjih po 150 mg.

Po subkutanem injiciranju 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4 in nato 300 mg enkrat na 2 tedna je bila v stanju dinamičnega ravnovesja v 16. tednu povprečna najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem ($\pm$ standardni odklon) približno $55,1 \pm 26,7 \mu\text{g/ml}$ v HS študiji 1 in $58,1 \pm 30,1 \mu\text{g/ml}$ v HS študiji 2.

Porazdelitev

Po odmerjanju enkratnega intravenskega odmerka je pri bolnikih s psoriazo s plaki povprečni volumen porazdelitve v terminalni fazi (V_z) znašal od 7,10 do 8,60 litra, kar kaže, da je porazdelitev sekukinumaba v prostor perifernih predelkov majhna.

Biotransformacija

Večina protiteles IgG se izloča s pomočjo znotrajceličnega katabolizma po predhodnih procesih pinocitoze in receptorske endocitoze.

Izločanje

Po odmerjanju enkratnega intravenskega odmerka bolnikom s psoriazo s plaki je povprečen sistemski očistek (CL) znašal od 0,13 do 0,36 l/dan. Po rezultatih analize populacijske farmakokinetike je pri bolnikih s psoriazo s plaki povprečen sistemski očistek (CL) znašal 0,19 l/dan. Spol ni vplival na vrednost sistema očistka. Vrednost očistka je bila odvisna od višine danega odmerka in se je spreminjala s časom.

Povprečni razpolovni čas izločanja je bil pri bolnikih s psoriazo s plaki po rezultatih analize populacijske farmakokinetike ocenjen na 27 dni in se je v študijah psoriaze z intravenskim odmerjanjem gibal v obsegu od 18 do 46 dni.

Po rezultatih analize populacijske farmakokinetike je pri bolnikih s supurativnim hidradenitisom po subkutanem odmerjanju 300 mg v tednih 0, 1, 2, 3 in 4 in nato 300 mg enkrat na 2 tedna znašal povprečni sistemski očistek 0,26 l/dan.

Povprečni razpolovni čas izločanja je bil pri bolnikih s supurativnim hidradenitisom po rezultatih analize populacijske farmakokinetike ocenjen na 23 dni.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko sekukinumaba po odmerjanju enkratnega odmerka oziroma večkratnih odmerkov so pri bolnikih s psoriazo s plaki določali v več študijah z intravenskim odmerjanjem od $1 \times 0,3 \text{ mg/kg}$ do $3 \times 10 \text{ mg/kg}$ in v študijah s subkutanem odmerjanjem od $1 \times 25 \text{ mg}$ do več odmerkov po 300 mg. Izpostavljenost učinkovini je bila sorazmerna višini odmerka pri vseh režimih odmerjanja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Po rezultatih analize populacijske farmakokinetike pri majhnem številu starejših bolnikov (n=71 za starost ≥ 65 let in n=7 za starost ≥ 75 let) je bil očistek pri starejših bolnikih podoben kot pri bolnikih, ki so bili stari manj kot 65 let.

Bolniki z okvaro ledvic ali jeter

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni na voljo nobenih farmakokinetičnih podatkov. Nespremenjen sekukinumab, torej monoklonsko protitelo IgG, naj bi se po pričakovanjih izločalo skozi ledvice v majhnem obsegu in tako ledvično izločanje nima velikega pomena. Protitelesa IgG se izločajo večinoma s pomočjo katabolizma in ni pričakovati, da bi okvara jeter lahko vplivala na izločanje sekukinumaba iz telesa.

Vpliv telesne mase na farmakokinetiko

Očistek in volumen porazdelitve sekukinumaba se povečujeta z večanjem telesne mase.

Pediatrična populacija

Psoriaza s plaki

Po združenih podatkih dveh pediatričnih študij so bolnikom z zmerno do hudo psoriazijo s plaki (starim od 6 do manj kot 18 let) odmerjali sekukinumab po priporočenem pediatričnem odmernem režimu. V 24. tednu je bila povprečna najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja ($\pm$ standardni odklon) pri bolnikih s telesno maso ≥ 25 kg in < 50 kg in odmerjanjem 75 mg sekukinumaba $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24), pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg in odmerjanjem 150 mg sekukinumaba pa je bila povprečna najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem ($\pm$ standardni odklon) $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36). Povprečna najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja ($\pm$ standardni odklon) pri bolnikih s telesno maso < 25 kg (n=8) in odmerjanjem 75 mg sekukinumaba v 24. tednu je bila $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$.

Juvenilni idiopatski artritis

V pediatrični študiji so bolnikom z artritisom v povezavi z entezitisom ali z juvenilnim psoriatičnim artritisom (starim od 2 do manj kot 18 let) odmerjali sekukinumab po priporočenem pediatričnem odmernem režimu. V 24. tednu je bila povprečna najnižja koncentracija pred naslednjim odmerjanjem v stanju dinamičnega ravnovesja ($\pm$ standardni odklon) pri bolnikih s telesno maso < 50 kg $25,2 \pm 5,45$ $\mu\text{g/ml}$ (n=10), pri bolnikih s telesno maso ≥ 50 kg pa $27,9 \pm 9,57$ $\mu\text{g/ml}$ (n=19).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih, študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja oziroma navzkrižne reaktivnosti v tkivih ne kažejo posebnega tveganja za človeka (za odrasle ali pediatrične prejemnike zdravila).

Za oceno kancerogenega potenciala sekukinumaba niso izvajali študij na živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

trehaloza dihidrat

histidin

histidinijev klorid monohidrat

metionin

polisorbat 80

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Če je potrebno, je zdravilo Cosentyx mogoče hraniti izven hladilnika v enkratnem največ 4-dnevnem obdobju pri sobni temperaturi, ki ne presega 30 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v napolnjeni 1-mililitrski stekleni injekcijski brizgi z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, z nameščeno iglo debeline 27 G in dolžine pol palca (12,7 mm) ter z neupogljivim ščitnikom igle iz stiren-butadienske gume, ki je vgrajen v samodejno varovalo igle iz polikarbonata.

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v posamičnem pakiranju, ki vsebuje 1 ali 2 napolnjeni injekcijski brizgi in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih brizg.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v napolnjeni 2,25-mililitrski stekleni injekcijski brizgi z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, z nameščeno iglo debeline 27 G in dolžine pol palca (12,7 mm) ter z neupogljivim ščitnikom igle iz sintetične poliizoprenske gume, ki je vgrajen v samodejno varovalo igle iz polikarbonata.

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je na voljo v posamičnem pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjeno injekcijsko brizgo in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske brizge.

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, sestavljeni v trikotni peresnik s prozornim oknom in oznako. Napolnjena injekcijska brizga v peresniku je 1-ml steklena injekcijska brizga z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, z nameščeno iglo debeline 27 G in dolžine pol palca (12,7 mm) ter z neupogljivim ščitnikom igle iz stiren-butadienske gume.

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v posamičnem pakiranju, ki vsebuje 1 ali 2 napolnjena injekcijska peresnika in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 6 (3 pakiranja po 2) napolnjenih injekcijskih peresnikov.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, sestavljeni v štirikotni peresnik s prozornim oknom

in oznako. Napolnjena injekcijska brizga v peresniku je 2,25-ml steklena injekcijska brizga z batnim zamaškom iz brombutilne gume s silikonsko prevleko, z nameščeno iglo debeline 27 G in dolžine pol palca (12,7 mm) ter z neupogljivim ščitnikom igle iz sintetične poliizoprenske gume.

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je na voljo v posamičnem pakiranju, ki vsebuje 1 napolnjen injekcijski peresnik in v skupnem pakiranju, ki vsebuje 3 (3 pakiranja po 1) napolnjene injekcijske peresnike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo za posameznega bolnika. Injekcijsko brizgo je treba vzeti iz hladilnika 20 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo za posameznega bolnika. Injekcijsko brizgo je treba vzeti iz hladilnika 30–45 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo za posameznega bolnika. Injekcijski peresnik je treba vzeti iz hladilnika 20 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Zdravilo Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo za posameznega bolnika. Injekcijski peresnik je treba vzeti iz hladilnika 30–45 minut pred injiciranjem, da se ogreje na sobno temperaturo.

Priporočeno je, da napolnjeno injekcijsko brizgo ali napolnjen injekcijski peresnik pred uporabo vizualno pregledate. Tekočina mora biti bistra, barva tekočine pa lahko variira od brezbarvne do nekoliko rumenkaste. Morda lahko vidite majhen zračni mehurček, kar je normalno. Raztopine ne uporabljajte, če vsebuje jasno vidne delce, če je motna ali izrazito rjave barve. Podrobna navodila za uporabo zdravila lahko najdete v priloženem Navodilu za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/14/980/002

EU/1/14/980/003

EU/1/14/980/006

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

EU/1/14/980/008-009

Cosentyx 150 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/14/980/004

EU/1/14/980/005

EU/1/14/980/007

Cosentyx 300 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

EU/1/14/980/010-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. januar 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 03. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. februar 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.