

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cosentyx 75 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 75 mg de secukinumab en 0,5 ml.

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante, íntegramente humano, producido en células ováricas de hámster chino.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es clara e incolora, ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas pediátrica

Cosentyx está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad candidatos a tratamientos sistémicos.

4.2 Posología y forma de administración

Cosentyx se ha de utilizar bajo la dirección y la supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que Cosentyx está indicado.

Posología

Psoriasis en placas pediátrica (adolescentes y niños a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada está basada en el peso corporal (Tabla 1) y se administra por inyección subcutánea inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 75 mg se administra en una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra en una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Tabla 1 Dosis recomendada para psoriasis en placas pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosis	Dosis recomendada
<25 kg	75 mg
25 a <50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg (*se puede aumentar a 300 mg)

*Algunos pacientes pueden obtener un beneficio adicional de la dosis mas alta.

Cosentyx puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individuales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cosentyx en niños menores de 6 años con psoriasis en

placas.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Cosentyx en niños menores de 18 años en otras indicaciones. No se dispone de datos.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No se ha estudiado Cosentyx en estas poblaciones de pacientes. No se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Forma de administración

Cosentyx se ha de administrar por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, se deben evitar como lugares de inyección las zonas de la piel que presenten signos de psoriasis. No se debe agitar la jeringa.

Si el médico lo considera oportuno, los pacientes se pueden autoinyectar Cosentyx después de haber aprendido correctamente la técnica de inyección subcutánea o bien, puede ser inyectado por un cuidador. No obstante, el médico se debe asegurar, haciendo un adecuado seguimiento de los pacientes. Se debe indicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Cosentyx conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en el prospecto.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas, clínicamente importantes, p.ej. tuberculosis activa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Secukinumab puede aumentar el riesgo de infecciones. Se han observado infecciones graves en pacientes que reciben secukinumab en la fase poscomercialización. Se debe tener precaución cuando se valore la administración de secukinumab en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que desarrolle una infección grave debe ser monitorizado estrechamente y no debe recibir secukinumab hasta que la infección se haya resuelto.

En los ensayos clínicos se han observado infecciones en los pacientes que recibieron secukinumab (ver sección 4.8). La mayoría fueron infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas como rinofaringitis que no requirieron interrumpir el tratamiento.

Relacionado con el mecanismo de acción de secukinumab, en los ensayos clínicos de psoriasis se han notificado infecciones mucocutáneas no graves por *Candida* más frecuentemente con secukinumab que con placebo (3,55 por 100 pacientes-año con secukinumab 300 mg frente a 1,00 por 100 paciente-año con placebo) (ver sección 4.8).

No se han notificado en los ensayos clínicos una mayor sensibilidad a la tuberculosis. Aun así, secukinumab no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con secukinumab en los pacientes con tuberculosis latente.

Enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)

Se han notificado nuevos casos o exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal con secukinumab (ver sección 4.8). No se recomienda secukinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o experimenta una exacerbación de una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente, se debe suspender el tratamiento con secukinumab e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se han observado, en raras ocasiones, reacciones anafilácticas en pacientes que estaban recibiendo secukinumab. Si aparecen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con secukinumab e iniciar otro tratamiento alternativo.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la aguja de Cosentyx 75 mg solución inyectable en jeringa precargada contiene un derivado de la goma látex natural. Hasta la fecha no se ha detectado goma látex natural en el capuchón extraíble de la aguja. Sin embargo, tampoco se ha estudiado el uso de Cosentyx 75 mg solución inyectable en jeringa precargada en individuos sensibles al látex y por tanto, hay un riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad que no puede ser completamente descartado.

Vacunas

No se deben administrar simultáneamente las vacunas elaboradas con microorganismos vivos con secukinumab.

Los pacientes tratados con secukinumab pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microorganismos vivos. En un ensayo, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, los voluntarios sanos tanto del grupo de 150 mg de secukinumab como de placebo, fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra esas vacunas. Los datos indican que secukinumab no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

Antes de iniciar el tratamiento con Cosentyx, se recomienda que los pacientes pediátricos reciban todas las vacunas apropiadas para la edad según las pautas de vacunación actuales.

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de secukinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos biológicos, o fototerapia. Secukinumab se administró concomitantemente con metotrexato (MTX), sulfasalazina y/o corticosteroides en los ensayos de artritis (incluidos los pacientes con artritis psoriásica y espondilitis anquilosante). Se debe tener precaución cuando se considere el uso concomitante de otros inmunosupresores y secukinumab (ver también sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar las vacunas elaboradas con microorganismos vivos simultáneamente con secukinumab (ver también sección 4.4).

En un ensayo en pacientes adultos con psoriasis en placas, no se observó interacción entre secukinumab y midazolam (sustrato de CYP3A4).

No se observó interacción cuando secukinumab se administró de forma concomitante con metotrexato (MTX) y/o corticosteroides en ensayos en artritis (incluyendo pacientes con artritis psoriásica y espondiloartritis axial).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante al menos 20 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de secukinumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cosentyx durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si secukinumab se excreta en la leche materna. Las inmunoglobulinas pasan a la leche materna y se desconoce si secukinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Debido a las posibles reacciones adversas de secukinumab en los lactantes, se debe decidir si interrumpir la lactancia durante el tratamiento y hasta 20 semanas después del tratamiento o interrumpir el tratamiento con Cosentyx, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño o el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de secukinumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican que Cosentyx tenga efectos nocivos directos o indirectos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cosentyx sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las infecciones de las vías respiratorias altas (17,7%) (con mayor frecuencia rinofaringitis y rinitis).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos y de las notificaciones poscomercialización (Tabla 2) se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, las más frecuentes primero. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Más de 18 000 pacientes han recibido secukinumab en los ensayos clínicos ciegos o abiertos en diversas indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondiloartritis axial y otras enfermedades autoinmunes), lo que representa una exposición de 30 565 paciente-año. De éstos, más de 11 700 pacientes se han expuesto a secukinumab durante al menos un año. El perfil de seguridad de secukinumab es consistente a través de todas las indicaciones.

Tabla 2 Lista de las reacciones adversas en los ensayos clínicos¹⁾ y experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Herpes oral
		Pie de atleta
	Poco frecuentes	Candidiasis oral
		Otitis externa
Frecuencia no conocida	Infecciones de vías respiratorias bajas	
		Candidiasis en mucosas y cutánea (incluyendo candidiasis esofágica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Náusea
	Poco frecuentes	Enfermedad inflamatoria intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
	Raras	Dermatitis exfoliativa ²⁾
		Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
¹⁾ En los ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica, los pacientes recibieron 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo durante 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) de duración del tratamiento		
²⁾ Se notificaron casos en pacientes con diagnóstico de psoriasis		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los ensayos clínicos en psoriasis en placas (en los que un total de 1 382 pacientes recibieron secukinumab y 694, el placebo, durante un período de hasta 12 semanas), se notificaron infecciones en el 28,7% de los pacientes del grupo de secukinumab y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones se consideraron no graves, infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas, como rinofaringitis, que no requirieron interrupción del tratamiento. Hubo un aumento de candidiasis en mucosa y piel, consistente con el mecanismo de acción, no graves, de leves a moderadas y que respondieron al tratamiento estándar sin tener que interrumpir el tratamiento. Las infecciones graves aparecieron en un 0,14% de los pacientes tratados con secukinumab y en un 0,3% de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.4).

Durante todo el periodo de tratamiento (un total de 3 430 pacientes tratados con secukinumab durante 52 semanas, en la mayoría de los pacientes), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con secukinumab (0,9 por paciente-año de seguimiento). El 1,2% de los pacientes tratados con secukinumab notificaron infecciones graves (0,015 por paciente-año de seguimiento).

La tasa de infecciones observada en los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fue similar a la observada en los ensayos en psoriasis.

Neutropenia

En los ensayos clínicos de fase III en psoriasis, se ha observado con mayor frecuencia neutropenia con secukinumab que con placebo, pero en la mayoría de los casos fue leve, transitoria y reversible. Se notificó neutropenia $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 3) en 18 de los 3 430 (0,5%) pacientes con secukinumab, independientemente de la dosis y sin una relación temporal con la infección en 15 de los 18 casos. No se notificaron casos de neutropenia más grave. Los otros 3 casos restantes fueron infecciones no graves que respondieron al tratamiento estándar y no requirieron interrumpir el tratamiento con secukinumab.

La frecuencia de neutropenia en artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) fue similar a psoriasis.

Se notificaron raros casos de neutropenia $<0,5 \times 10^9/l$ (CTCAE grado 4).

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se ha observado urticaria y raros casos de reacción anafiláctica a secukinumab (ver también sección 4.4).

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), menos del 1% de los pacientes tratados con secukinumab desarrollaron anticuerpos a secukinumab a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes pero esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos.

Población pediátrica

Efectos adversos en pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas

Se evaluó la seguridad de secukinumab en dos ensayos de fase III en pacientes pediátricos con psoriasis en placas. El primero (ensayo 1 pediátrico) fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo de 162 pacientes de 6 a menos de 18 años de edad con psoriasis en placas grave. El segundo (ensayo 2 pediátrico) es un ensayo abierto de 84 pacientes de 6 a menos de 18 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave. El perfil de seguridad notificado en estos dos ensayos fue consistente con el perfil de seguridad notificado en pacientes adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Durante los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente de 2 000 a 3 000 mg) sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático más adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC10

Mecanismo de acción

Secukinumab es un anticuerpo de tipo IgG1/κ monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleucina 17A (IL-17A). Secukinumab actúa dirigiéndose a IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17, que se encuentra en varios tipos de células, incluidos los queratinocitos. Como resultado, secukinumab inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, de quimioquinas y de mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que participan en la enfermedad autoinmunitaria e inflamatoria. A la piel llegan concentraciones clínicamente importantes de secukinumab y reducen los marcadores inflamatorios locales. Como consecuencia directa, el tratamiento con secukinumab reduce el eritema, la induración y la descamación presentes en las lesiones de la psoriasis en placas.

IL-17A es una citoquina natural que participa en reacciones inmunitarias e inflamatorias normales. IL-17A desempeña una función clave en la patogenia de la psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) y aumenta en la piel lesionada, a diferencia de la piel no lesionada de los pacientes con psoriasis en placas y en el tejido sinovial de los pacientes con artritis psoriásica. La frecuencia de células productoras de IL-17, también fue significativamente superior en la médula ósea subcondral de las articulaciones facetarias de pacientes con espondilitis anquilosante. También se ha encontrado un mayor número de linfocitos productores de IL-17A en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica. Se observó que la inhibición de IL-17A es eficaz en el tratamiento de la espondilitis anquilosante, estableciendo así el papel clave de esta citocina en la espondiloartritis axial.

Efectos farmacodinámicos

Las concentraciones séricas de IL-17A total (libre y unida a secukinumab) aumentan inicialmente en los pacientes que reciben secukinumab. Después disminuye lentamente debido a un aclaramiento reducido del complejo secukinumab-IL-17A, lo que indica que secukinumab es capaz de fijarse selectivamente a la IL-17A libre, la cual desempeña un papel fundamental en la patogenia de la psoriasis en placas.

En un ensayo con secukinumab, los neutrófilos epidérmicos infiltrantes y los distintos marcadores asociados a neutrófilos, presentes en gran número en la piel lesionada de los pacientes con psoriasis en placas, disminuyeron significativamente al cabo de una o dos semanas de tratamiento.

Secukinumab ha demostrado que reduce (entre 1 y 2 semanas de tratamiento) los niveles de proteína C reactiva, que es un marcador de la inflamación.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La seguridad y la eficacia de secukinumab se evaluaron en cuatro ensayos de fase III, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, llevados a cabo en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave que eran candidatos de fototerapia o de tratamientos sistémicos [ERASURE, FIXTURE, FEATURE y JUNCTURE]. La eficacia y la seguridad de secukinumab 150 mg y 300 mg se evaluaron frente a placebo y etanercept. Además, en otro ensayo [SCULPTURE] se evaluó un régimen terapéutico crónico en comparación con la pauta de “repetición del tratamiento en caso de necesidad”.

De los 2 403 pacientes que participaron en los ensayos comparativos con placebo, el 79% carecía de antecedentes de tratamiento biológico, el 45% procedían de fracasos con tratamientos no biológicos, un 8% procedía de fracasos de tratamientos biológicos (el 6% de fracasos con anti-TNF y el 2% de tratamientos anti-p40). Entre el 15 y el 25% de los pacientes de los ensayos de fase III tenían artritis psoriásica al inicio.

En el ensayo 1 sobre psoriasis (ERASURE) se evaluaron 738 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab recibieron dosis de 150 ó 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. En el ensayo 2 sobre psoriasis (FIXTURE) se evaluaron 1 306 pacientes. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab recibieron dosis de 150 ó 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del etanercept recibieron dosis de 50 mg dos veces por semana durante 12 semanas y, luego, 50 mg una vez por semana. En ambos ensayos, ensayo 1 y 2, los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del placebo que no respondían al cabo de 12 semanas pasaron a recibir secukinumab (150 ó 300 mg) a las semanas 12, 13, 14 y 15 y, luego una vez al mes, comenzando en la semana 16, la misma dosis. Desde la primera administración del tratamiento del ensayo, todos los pacientes fueron sometidos a un seguimiento de hasta 52 semanas de duración.

En el ensayo 3 sobre psoriasis (FEATURE) se evaluaron 177 pacientes usando una jeringa precargada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la autoadministración de secukinumab con la jeringa precargada. En el ensayo 4 sobre psoriasis (JUNCTURE) se evaluaron 182 pacientes usando una pluma precargada en comparación con el placebo después de 12 semanas de tratamiento para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la autoadministración de secukinumab con la pluma precargada. En ambos ensayos, ensayo 3 y 4, los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de secukinumab, recibieron dosis de 150 ó 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis. También se aleatorizaron pacientes para que recibiesen el placebo las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego una vez al mes la misma dosis.

En el ensayo 5 sobre psoriasis (SCULPTURE) se evaluaron 966 pacientes. Todos los pacientes recibieron secukinumab en dosis de 150 ó 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3, 4, 8 y 12 y, luego, se les asignó de forma aleatoria un régimen de mantenimiento mensual con la misma dosis a partir de la semana 12, o bien una pauta de “repetición del tratamiento en caso de necesidad” con la misma dosis. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de “repetición del tratamiento en caso de necesidad” que no consiguieron un mantenimiento satisfactorio de la respuesta, se recomendó un régimen de mantenimiento con dosis mensuales fijas.

Las co-variables principales en los ensayos con placebo y con comparador fueron la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta de PASI 75 y una respuesta IGA mod 2011 de “blanqueamiento completo” o “prácticamente completo”, en comparación con placebo al cabo de 12 semanas (ver Tablas 3 y 4). Con la dosis de 300 mg se obtuvo una mejoría en la piel, en particular, un “blanqueamiento completo” o “prácticamente completo” con criterios de eficacia de PASI 90, PASI 100, e IGA mod 2011 0 ó 1 en todos los ensayos, con efectos máximos a la semana 16, de modo que se recomienda esta dosis.

Tabla 3 Resumen de las respuestas PASI 50/75/90/100 “blanqueamiento completo” o “prácticamente completo” en IGA* mod 2011 en los ensayos 1, 3 y 4 en psoriasis (ERASURE, FEATURE y JUNCTURE)

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

* La IGA mod 2011 es una escala de 5 categorías: “0 = blanqueamiento completo total”, “1 = blanqueamiento prácticamente completo”, “2 = (psoriasis) leve”, “3 = moderada” o “4 = grave” que indica la evaluación global del médico sobre la intensidad de la psoriasis en función de la induración, el eritema y la descamación. Se definió como éxito terapéutico, “remisión total” o “remisión casi total”, la ausencia de signos de psoriasis o bien una coloración normal o rosada de las lesiones cutáneas, ausencia de induración de la placa y ninguna o una mínima descamación focal.

** valores de p con respecto al placebo, ajustados en función de la multiplicidad: $p < 0,0001$.

Tabla 4 Resumen de la respuesta clínica del ensayo 2 de psoriasis (FIXTURE)

	Semana 12				Semana 16			Semana 52		
	Placebo	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept	150 mg	300 mg	Etanercept
Número de pacientes	324	327	323	323	327	323	323	327	323	323
n (%) de respuesta PASI 50	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%)
n (%) de respuesta PASI 75	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%)
n (%) de respuesta PASI 90	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%)
n (%) de respuesta PASI 100	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%)
n (%) de de “blanqueamiento completo” o “prácticamente completo” en la IGA mod 2011	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%)

** valores p con respecto al etanercept: p=0,0250

En un ensayo adicional en psoriasis (CLEAR) se evaluaron 676 pacientes. Secukinumab 300 mg alcanzó las variables principal y secundaria mostrando superioridad a ustekinumab de acuerdo a la respuesta de PASI 90 a la semana 16 (variable principal), a la velocidad de inicio de respuesta de PASI 75 a la semana 4 y a la respuesta de PASI 90 a largo plazo a la semana 52. Se observó una mayor eficacia de secukinumab comparado con ustekinumab para los criterios de respuesta de PASI 75/90/100 e IGA mod 2011 0 ó 1 (“blanqueamiento completo” o “prácticamente completo”) de forma temprana y continua hasta la semana 52.

Tabla 5 Resumen de la respuesta clínica en el ensayo CLEAR

	Semana 4		Semana 16		Semana 52	
	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*	Secukinumab 300 mg	Ustekinumab*
Número de pacientes	334	335	334	335	334	335
n (%) de respuesta PASI 75	166 (49,7%)**	69 (20,6%)	311 (93,1%)	276 (82,4%)	306 (91,6%)	262 (78,2%)
n (%) de respuesta PASI 90	70 (21,0%)	18 (5,4%)	264 (79,0%)**	192 (57,3%)	250 (74,9%***)	203 (60,6%)
n (%) de respuesta PASI 100	14 (4,2%)	3 (0,9%)	148 (44,3%)	95 (28,4%)	150 (44,9%)	123 (36,7%)
n (%) de respuesta IGA mod 2011 “blanqueamiento completo” o “prácticamente completo”	128 (38,3%)	41 (12,2%)	278 (83,2%)	226 (67,5%)	261 (78,1%)	213 (63,6%)

* Los pacientes tratados con secukinumab recibieron dosis de 300 mg a las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguidas por la misma dosis cada 4 semanas hasta la semana 52. Los pacientes tratados con ustekinumab recibieron 45 mg o 90 mg a las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas hasta la semana 52 (dosificadas por peso según la posología aprobada)

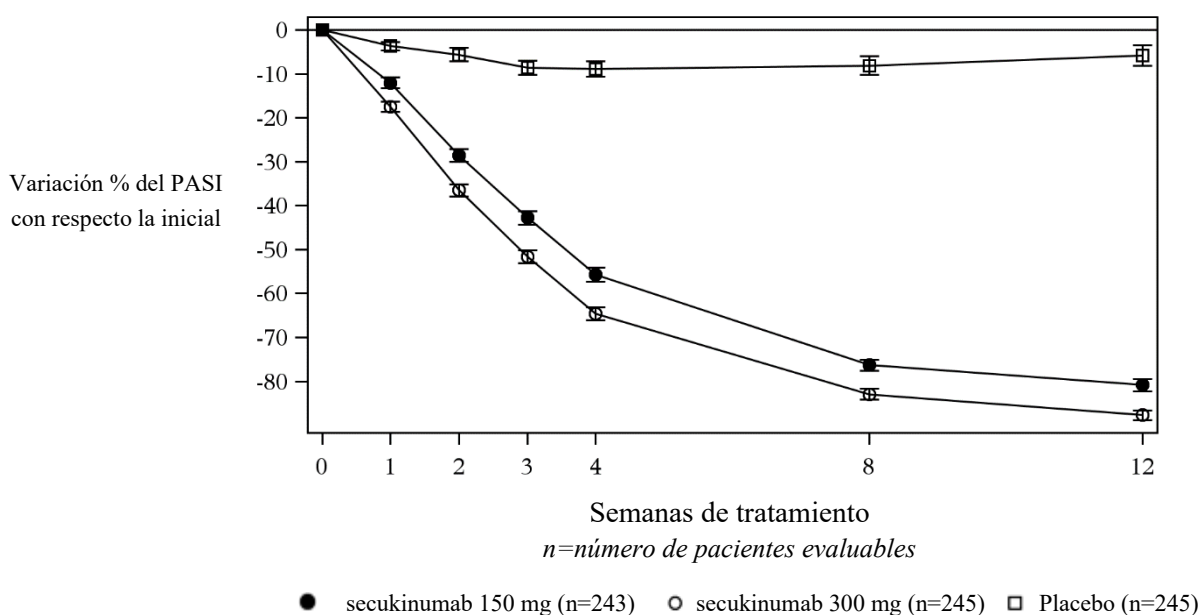
** valores p con respecto a ustekinumab: p<0,0001 para la variable principal de PASI 90 a la semana 16 y variable secundaria de PASI 75 a la semana 4

*** valores p con respecto a ustekinumab: p=0,0001 para la variable secundaria de PASI 90 a la semana 52

Secukinumab fue eficaz en pacientes sin antecedentes de tratamiento sistémico, sin antecedentes de tratamiento biológico, en pacientes previamente expuestos a un tratamiento biológico anti-TNF y en los pacientes que habían fracasado con un tratamiento biológico anti-TNF. Al inicio del ensayo, las mejoras en PASI 75 en pacientes con artritis psoriásica concomitante fueron similares a las de la población general con psoriasis en placas.

Secukinumab se asociaba a un efecto de inicio rápido, con un 50% de reducción en la puntuación media del PASI en la semana 3 con la dosis de 300 mg.

Figura 1 Variación porcentual de la puntuación media del PASI con respecto a la inicial durante el ensayo 1 (ERASURE)



Localizaciones/formas específicas de psoriasis en placas

En dos ensayos adicionales controlados con placebo, se observó mejoría en psoriasis ungueal (TRANSFIGURE, 198 pacientes) y en psoriasis en placa palmoplantar (GESTURE, 205 pacientes). En el ensayo TRANSFIGURE, secukinumab fue superior a placebo a la semana 16 (46,1% para 300 mg, 38,4% para 150 mg y 11,7% para placebo) según lo evaluado por la mejoría significativa desde el periodo basal en el Índice de Gravedad de Psoriasis Ungueal (NAPSI %) para pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave con afectación ungueal. En el ensayo GESTURE, secukinumab fue superior a placebo a la semana 16 (33,3% para 300 mg, 22,1% para 150 mg, y 1,5% para placebo) según lo evaluado por la mejoría significativa de respuesta de ppIGA 0 ó 1 (“blanqueamiento completo” o “prácticamente completo”) para pacientes con psoriasis en placas palmoplantar de moderada a grave.

En un ensayo controlado con placebo se evaluaron 102 pacientes con psoriasis del cuero cabelludo de moderada a grave, definida con una puntuación del Índice de Gravedad de Psoriasis del Cuero Cabelludo (PSSI) de ≥ 12 , una única puntuación IGA mod 2011 del cuero cabelludo de 3 o superior y como mínimo el 30% del área de la superficie del cuero cabelludo afectada. Secukinumab 300 mg fue superior a placebo en la semana 12 según lo evaluado por la mejoría significativa respecto al periodo basal tanto en la respuesta de PSSI 90 (52,9% versus 2,0%) como en la única respuesta IGA mod 2011 0 ó 1 del cuero cabelludo (56,9% versus 5,9%). Se mantuvo una mejoría en ambos parámetros para los pacientes con secukinumab que continuaron con el tratamiento hasta la semana 24.

Calidad de vida/resultados percibidos por los pacientes

En la semana 12, el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) había mejorado estadísticamente de manera significativa en comparación con placebo respecto al inicio (ensayos 1-4). La disminución media (mejoras) en DLQI respecto al inicio se puntuó desde -10,4 a -11,6 con secukinumab 300 mg, desde -7,7 a -10,1 con secukinumab 150 mg, frente al -1,1 y -1,9 de placebo en la semana 12. Estas mejoras se mantuvieron durante las 52 semanas (ensayos 1 y 2).

El 40% de los participantes de los ensayos 1 y 2 completaron el diario de síntomas de psoriasis (Psoriasis Symptom Diary®). De los participantes de cada uno de estos ensayos que completaron el diario, mostraron mejoras estadísticamente significativas en los signos y síntomas de picor, dolor y descamación percibidos por los pacientes, a la semana 12 con respecto al inicio en comparación con el placebo.

En el DLQI se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la semana 4 con respecto al

periodo basal en pacientes tratados con secukinumab comparado con pacientes tratados con ustekinumab (CLEAR) y esta mejoría se mantuvo durante 52 semanas.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en los signos y síntomas de picor, dolor y descamación notificados por los pacientes a la semana 16 y semana 52 (CLEAR) en el diario de síntomas de psoriasis, en pacientes tratados con secukinumab en comparación con pacientes tratados con ustekinumab.

Se demostraron mejorías estadísticamente significativas (descensos) en la semana 12 con respecto al periodo basal en el ensayo de psoriasis del cuero cabelludo en los signos y síntomas de picor, dolor y descamación del cuero cabelludo notificados por los pacientes en comparación con placebo.

Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica

Secukinumab ha demostrado que mejora los signos y síntomas, y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas (ver Tablas 7 y 9).

Psoriasis en placas grave

Se evaluó la eficacia y seguridad de secukinumab en un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y etanercept, en pacientes pediátricos de 6 a <18 años de edad con psoriasis en placas grave, definido por una puntuación PASI ≥ 20 , una puntuación IGA mod 2011 de 4, y una BSA afectada de $\geq 10\%$, que eran candidatos a tratamiento sistémico. Aproximadamente el 43% de los pacientes tuvieron una exposición previa a fototerapia, el 53% a tratamiento sistémico convencional, el 3% a biológicos, y el 9% presentó artritis psoriásica concomitante.

El ensayo 1 de psoriasis pediátrica evaluó 162 pacientes que fueron aleatorizados para recibir dosis baja de secukinumab (75 mg para peso corporal <50 kg o 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg), dosis alta de secukinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg y <50 kg, o 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg), o placebo en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido por la misma dosis cada 4 semanas, o etanercept. Los pacientes aleatorizados para etanercept recibieron 0,8 mg/kg semanalmente (hasta un máximo de 50 mg). En la Tabla 6 se describe la distribución de los pacientes por peso y edad en el momento de la aleatorización.

Tabla 6 Distribución de pacientes por peso y edad para el ensayo 1 de psoriasis en pediatría

Estratos de aleatorización	Descripción	Secukinumab dosis baja n=40	Secukinumab dosis alta n=40	Placebo n=41	Etanercept n=41	Total N=162
Edad	6-<12 años	8	9	10	10	37
	≥ 12 -<18 años	32	31	31	31	125
Peso	<25 kg	2	3	3	4	12
	≥ 25 -<50 kg	17	15	17	16	65
	≥ 50 kg	21	22	21	21	85

Los pacientes aleatorizados para recibir placebo que fueron no respondedores en la semana 12 se cambiaron a uno de los dos grupos de secukinumab, al de dosis baja o al de dosis alta (grupo de dosis basado en el peso corporal) y recibieron el fármaco en estudio a las semanas 12, 13, 14, y 15, seguido por la misma dosis cada 4 semanas empezando por la semana 16. Las co-variables principales fueron la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 y una respuesta IGA mod 2011 de ‘blanqueamiento completo’ o ‘prácticamente completo’ (0 ó 1) en la semana 12.

Durante el periodo de 12 semanas controlado con placebo, la eficacia de las dosis baja y alta de secukinumab fue comparable para las co-variables principales. La “odds ratio” estimada a favor de

ambas dosis de secukinumab fue estadísticamente significativa para las respuestas de PASI 75 y IGA mod 2011 0 ó 1.

Todos los pacientes fueron controlados en cuanto a eficacia y seguridad durante las 52 semanas siguientes a la primera dosis. La proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 y una respuesta IGA mod 2011 de ‘blanqueamiento completo’ o ‘prácticamente completo’ (0 ó 1) mostraron diferencia entre los grupos de tratamiento de secukinumab y placebo en la primera visita posterior al periodo basal en la semana 4, la diferencia se vuelve más prominente en la semana 12. La respuesta se mantuvo a lo largo del periodo de tiempo de 52 semanas (ver Tabla 7). La mejora en las tasas de respuesta PASI 50, 90, 100 y en las puntuaciones del Índice de Calidad de Vida en Dermatología de los Niños (CDLQI) 0 ó 1, también se mantuvo a lo largo del periodo de tiempo de 52 semanas.

Además, las tasas de respuesta PASI 75, IGA 0 ó 1, PASI 90 en las semanas 12 y 52 para los dos grupos de secukinumab, de dosis baja y alta, fueron más altas que las tasas para pacientes tratados con etanercept (ver Tabla 7).

A partir de la semana 12, la eficacia de ambas dosis de secukinumab, baja y alta, fue comparable aunque la eficacia de la dosis alta fue superior para pacientes ≥ 50 kg. Los perfiles de seguridad de las dosis baja y alta fueron comparables y consistentes con el perfil de seguridad en adultos.

Tabla 7 Resumen de respuesta clínica en psoriasis pediátrica grave en las semanas 12 y 52 (ensayo 1 de psoriasis pediátrica)*

Criterio de respuesta	Comparación de tratamiento 'prueba' vs. 'control'	'prueba'	'control'	odds ratio estimada (95% CI)	valor-p
		n**/m (%)	n**/m (%)		
A la semana 12***					
PASI 75	secukinumab, dosis baja vs. placebo	32/40 (80,0)	6/41 (14,6)	25,78 (7,08; 114,66)	<0,0001
	secukinumab, dosis alta vs. placebo	31/40 (77,5)	6/41 (14,6)	22,65 (6,31; 98,93)	<0,0001
	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	32/40 (80,0)	26/41 (63,4)	2,25 (0,73; 7,38)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	31/40 (77,5)	26/41 (63,4)	1,92 (0,64; 6,07)	
IGA 0/1	secukinumab, dosis baja vs. placebo	28/40 (70,0)	2/41 (4,9)	51,77 (10,02; 538,64)	<0,0001
	secukinumab, dosis alta vs. placebo	24/40 (60,0)	2/41 (4,9)	32,52 (6,48; 329,52)	<0,0001
	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	28/40 (70,0)	14/41 (34,1)	4,49 (1,60; 13,42)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	24/40 (60,0)	14/41 (34,1)	2,86 (1,05; 8,13)	
PASI 90	secukinumab, dosis baja vs. placebo	29/40 (72,5)	1/41 (2,4)	133,67 (16,83; 6395,22)	<0,0001
	secukinumab, dosis alta vs. placebo	27/40 (67,5)	1/41 (2,4)	102,86 (13,22; 4850,13)	<0,0001
	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	29/40 (72,5)	12/41 (29,3)	7,03 (2,34; 23,19)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	27/40 (67,5)	12/41 (29,3)	5,32 (1,82; 16,75)	
A la semana 52					
PASI 75	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,12 (0,91; 12,52)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	35/40 (87,5)	28/41 (68,3)	3,09 (0,90; 12,39)	
IGA 0/1	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	29/40 (72,5)	23/41 (56,1)	2,02 (0,73; 5,77)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	30/40 (75,0)	23/41 (56,1)	2,26 (0,81; 6,62)	
PASI 90	secukinumab, dosis baja vs. etanercept	30/40 (75,0)	21/41 (51,2)	2,85 (1,02; 8,38)	
	secukinumab, dosis alta vs. etanercept	32/40 (80,0)	21/41 (51,2)	3,69 (1,27; 11,61)	
* se usó la imputación de no respondedor para manejar los valores que faltaban					
** n es el número de respondedores, m = número de pacientes evaluables					
*** ventana de visita extendida a la semana 12					
La “Odds ratio”, el intervalo de confianza del 95%, y el valor-p provienen de un modelo de regresión logística exacto con el grupo de tratamiento, la categoría de peso corporal basal y la categoría de edad como factores					

Una proporción mayor de pacientes pediátricos tratados con secukinumab notificaron mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, determinado por una puntuación CDLQI de 0 ó 1 comparado con placebo en la semana 12 (dosis baja 44,7%, dosis alta 50%, placebo 15%). Durante el periodo de tiempo hasta la semana 52 inclusive, ambos grupos de dosis de secukinumab fueron numéricamente mayores que el grupo de etanercept (dosis baja 60,6%, dosis alta 66,7%, etanercept 44,4%).

Psoriasis en placas de moderada a grave

Se predijo que secukinumab era efectivo para el tratamiento de pacientes pediátricos con psoriasis en placas moderada en base a la eficacia demostrada y a la relación de respuesta a la exposición en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, y la similitud del curso de la enfermedad, patofisiología, y efecto del fármaco en pacientes adultos y pediátricos a los mismos niveles de exposición.

Además, se evaluó la seguridad y eficacia de secukinumab en un ensayo de fase III multicéntrico, abierto, de dos brazos y grupos paralelos, en pacientes pediátricos desde 6 a <18 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave, definida por una puntuación PASI ≥ 12 , una puntuación IGA mod 2011 de ≥ 3 , y una BSA afectada de $\geq 10\%$, que eran candidatos a tratamiento sistémico.

El ensayo 2 de psoriasis pediátrica evaluó 84 pacientes que fueron aleatorizados para recibir dosis baja de secukinumab (75 mg para peso corporal <50 kg o 150 mg para peso corporal ≥ 50 kg) o dosis alta de secukinumab (75 mg para peso corporal <25 kg, 150 mg para peso corporal entre ≥ 25 kg y <50 kg, o 300 mg para peso corporal ≥ 50 kg) en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido por la misma dosis cada 4 semanas. En la Tabla 8 se describe la distribución de los pacientes por peso y edad en el momento de la aleatorización.

Tabla 8 Distribución de pacientes por peso y edad para el ensayo 2 de psoriasis pediátrica

Sub-grupos	Descripción	Secukinumab dosis baja n=42	Secukinumab dosis alta n=42	Total N=84
Edad	6-<12 años	17	16	33
	≥ 12 -<18 años	25	26	51
Peso	<25 kg	4	4	8
	≥ 25 -<50 kg	13	12	25
	≥ 50 kg	25	26	51

Las co-variables principales fueron la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 y una respuesta IGA mod 2011 de ‘blanqueamiento completo’ o ‘prácticamente completo’ (0 ó 1) a la semana 12.

La eficacia de ambas dosis de secukinumab, baja y alta, fue comparable y mostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con el placebo histórico para las co-variables principales. La probabilidad posterior estimada de un efecto positivo del tratamiento fue del 100%.

Los pacientes fueron controlados en cuanto a eficacia durante un periodo de 52 semanas después de la primera administración. Se observó eficacia (definida como respuesta PASI 75 y IGA mod 2011 de ‘blanqueamiento completo’ o ‘prácticamente completo’ [0 ó 1]) tan pronto como en la primera visita posterior al periodo basal en la semana 2, y la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 75 y IGA mod 2011 de ‘blanqueamiento completo’ o ‘prácticamente completo’ (0 ó 1) aumentó hasta la semana 24 y se mantuvo hasta la semana 52. También se observó mejoría en el PASI 90 y PASI 100 en la semana 12, aumentó hasta la semana 24, y se mantuvo hasta la semana 52 (ver Tabla 9).

Los perfiles de seguridad de las dosis baja y alta fueron comparables y consistentes con el perfil de seguridad en adultos.

Tabla 9 Resumen de la respuesta clínica en psoriasis pediátrica de moderada a grave en las semanas 12 y 52 (ensayo 2 de psoriasis pediátrica)*

	Semana 12		Semana 52	
	Secukinumab dosis baja	Secukinumab dosis alta	Secukinumab dosis baja	Secukinumab dosis alta
Número de pacientes	42	42	42	42
Respuesta PASI 75 n (%)	39 (92,9%)	39 (92,9%)	37 (88,1%)	38 (90,5%)
Respuesta IGA mod 2011 de 'blanqueamiento completo' o 'prácticamente completo' n (%)	33 (78,6%)	35 (83,3%)	36 (85,7%)	35 (83,3%)
Respuesta PASI 90 n (%)	29 (69%)	32 (76,2%)	32 (76,2%)	35 (83,3%)
Respuesta PASI 100 n (%)	25 (59,5%)	23 (54,8%)	22 (52,4%)	29 (69,0%)

* se usó la imputación de no respondedor para manejar los valores que faltaban

Estos resultados obtenidos en la población pediátrica con psoriasis en placas de moderada a grave confirmaron los supuestos predictivos mencionados anteriormente, basados en la eficacia y la relación de respuesta a la exposición en pacientes adultos.

En el grupo de dosis baja, el 50% y el 70,7% de los pacientes consiguieron una puntuación CDLQI 0 ó 1 en las semanas 12 y 52, respectivamente. En el grupo de dosis alta, el 61,9% y el 70,3% consiguieron una puntuación CDLQI 0 ó 1 en las semanas 12 y 52, respectivamente.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Cosentyx en pacientes pediátricos, desde recién nacidos a menores de 6 años, con psoriasis en placas y desde recién nacidos a menores de 2 años, con artritis idiopática crónica (ver sección 4.2. para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Cosentyx en pacientes pediátricos, de 2 años a menores de 18 años, con artritis idiopática crónica (ver sección 4.2. para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La mayoría de propiedades farmacocinéticas observadas en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante fueron similares.

Población pediátrica

En un grupo de los dos ensayos en pediatría, se administró secukinumab a pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave (de 6 a menos de 18 años de edad), al régimen de dosis recomendado en pediatría. En la semana 24, los pacientes que pesaban ≥ 25 y < 50 kg, presentaron una concentración valle en estado estacionario, media \pm DE de $19,8 \pm 6,96$ $\mu\text{g/ml}$ (n=24) tras 75 mg de secukinumab y los pacientes que pesaban ≥ 50 kg presentaron una concentración valle, media \pm DE de $27,3 \pm 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ (n=36) tras 150 mg de secukinumab. La concentración valle en estado estacionario, media \pm DE en pacientes que pesaban < 25 kg (n=8) fue de $32,6 \pm 10,8$ $\mu\text{g/ml}$ en la semana 24 tras una dosis de 75 mg.

Población adulta

Absorción

Tras una sola dosis subcutánea de 300 mg como formulación líquida en voluntarios sanos, secukinumab alcanzó las concentraciones máximas séricas de $43,2 \pm 10,4$ $\mu\text{g/ml}$ entre 2 y 14 días de la dosis.

Basado en el análisis farmacocinético de la población, con una sola administración subcutánea de 150 ó 300 mg de secukinumab a pacientes con psoriasis en placas se logra una concentración sérica máxima de secukinumab de $13,7 \pm 4,8 \mu\text{g/ml}$ ó $27,3 \pm 9,5 \mu\text{g/ml}$, respectivamente, 5 ó 6 días después de la administración.

El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima después del primer mes de tratamiento con dosis semanales fue de 31 a 34 días, basado en el análisis farmacocinético de la población.

Sobre la base de datos simulados, las concentraciones máximas del estado estacionario ($C_{\text{máx,ss}}$), tras la administración subcutánea de 150 ó 300 mg, son de $27,6 \mu\text{g/ml}$ o $55,2 \mu\text{g/ml}$, respectivamente. El análisis farmacocinético de la población sugiere que el estado estacionario se alcanza después de 20 semanas con regímenes de administración mensuales.

El análisis farmacocinético de la población mostró que durante la fase de mantenimiento de administración mensual repetida, los pacientes presentan concentraciones séricas máximas y un área bajo la curva (AUC) dos veces mayor que las obtenidas con una sola administración.

El análisis farmacocinético de la población mostró que secukinumab se absorbió con una biodisponibilidad media absoluta del 73% en pacientes con psoriasis en placas. En todos los ensayos, la biodisponibilidad absoluta se calculó que se encontraba entre el 60 y el 77%.

La biodisponibilidad de secukinumab en pacientes con PsA fue del 85% de acuerdo al modelo farmacocinético poblacional.

La exposición sistémica a secukinumab tras una sola inyección subcutánea de 300 mg solución inyectable en jeringa precargada en pacientes con psoriasis en placas, fue similar a la observada previamente con dos inyecciones de 150 mg.

Distribución

El volumen medio de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una sola administración intravenosa varía entre 7,10 y 8,60 litros en los pacientes con psoriasis en placas, lo que sugiere que la distribución del secukinumab hacia los compartimientos periféricos es limitada.

Biotransformación

La mayor parte de la eliminación de IgG ocurre mediante el catabolismo intracelular, tras endocitosis de la fase líquida o mediada por receptor.

Eliminación

El aclaramiento medio sistémico (CL) tras la administración única intravenosa en pacientes con psoriasis en placas fue de 0,13 a 0,36 l/día. En el análisis farmacocinético de la población, el aclaramiento medio sistémico (CL) fue de 0,19 l/día en los pacientes con psoriasis en placas. El CL no se ve afectado por el sexo. El aclaramiento no es dosis ni tiempo dependiente.

El análisis farmacocinético de la población, la vida de eliminación media se estimó en 27 días en los pacientes con psoriasis en placas, con un rango de 18 a 46 días en todos los ensayos de psoriasis con administración intravenosa.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética tras dosis únicas y repetidas del secukinumab en pacientes con psoriasis en placas se determinó en varios ensayos en los que se usaron tanto dosis intravenosas de entre 1 x 0,3 mg/kg a 3 x 10 mg/kg, como dosis subcutáneas de entre 1 x 25 mg a múltiples dosis de 300 mg. En todos los casos, la exposición resultó proporcional a la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se estima

que la cantidad de secukinumab sin metabolizar, un anticuerpo monoclonal de IgG, que se elimina por vía renal, es baja y de menor importancia. Las IgGs se eliminan principalmente por catabolismo, por lo que la insuficiencia hepática no se espera que afecte al aclaramiento de secukinumab.

Efecto del peso en la farmacocinética

El aclaramiento de secukinumab y el volumen de distribución incrementan con el aumento del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos (adultos o pediátricos) según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción, o reactividad cruzada tisular.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico de secukinumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Trehalosa dihidrato
Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidratado
Metionina
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

18 meses

Si es necesario, Cosentyx se puede conservar fuera de la nevera durante un único período de hasta 4 días a temperatura ambiente, no superior a 30 °C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cosentyx 75 mg solución inyectable en jeringa precargada se comercializa en una jeringa precargada de 0,5 ml de cristal con un émbolo de caucho de bromobutilo recubierto de silicona, con una aguja de 27G x ½" cubierta por un protector de aguja rígido de caucho de estireno butadieno ensamblado en un protector de aguja automático de policarbonato.

Cosentyx 75 mg solución inyectable en jeringa precargada está disponible en envases unitarios que contienen 1 jeringa precargada y en envases múltiples que contienen 3 (3 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cosentyx 75 mg solución inyectable se comercializa en una jeringa precargada de único uso para uso individual. La jeringa se debe sacar de la nevera 20 minutos antes de la administración para que se atempere.

Antes de utilizar la jeringa precargada se recomienda hacer una revisión visual. El líquido debe ser transparente. Su color puede variar de incoloro a ligeramente amarillento. Puede ver alguna burbuja de aire pequeña, que es normal. No utilizar si el líquido contiene partículas, está turbio o tiene un color claramente marrón.

En el prospecto se incluye información detallada sobre las instrucciones de uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales sobrantes que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/980/012-013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015

Fecha de la última renovación: 03/septiembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.