

Prospecto

SOTYKTU™ (deucravacitinib)

6 mg

Comprimidos

Uso Oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 6 mg de deucravacitinib como principio activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra (44 mg), croscarmelosa sódica (10 mg), hipromelosa acetato succinato (34 mg), estearato de magnesio (1.50 mg), celulosa microcristalina (102.5 mg), dióxido de silicio (2 mg), Opadry® II Rosa (6 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04AA56

INDICACIONES Y USO

SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Limitaciones de uso:

No se recomienda el uso de SOTYKTU en combinación con otros inmunosupresores potentes.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Evaluaciones e Inmunizaciones Recomendadas Antes del Inicio del Tratamiento

Evalúe a los pacientes en busca de infección por tuberculosis (TB) activa y latente antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. Si el resultado es positivo, comience el tratamiento para la TB antes de usar SOTYKTU.

Actualice las inmunizaciones del paciente, de acuerdo con las guías actuales.

Posología Recomendada

La dosis recomendada de SOTYKTU es de 6 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

No corte, ni triture o mastique los comprimidos.

Posología Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Hepática

SOTYKTU no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: de 6 mg, rosados, redondos, biconvexos, impresos con láser con “BMS 895” y “6 mg” de un lado y sin contenido del otro lado.

CONTRAINDICACIONES

SOTYKTU está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a deucravacitinib o a cualquiera de los excipientes de SOTYKTU.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, en pacientes que recibieron SOTYKTU. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, instituya la terapia adecuada y suspenda SOTYKTU.

Infecciones

SOTYKTU puede aumentar el riesgo de infecciones.

Se han informado infecciones graves en pacientes con psoriasis que recibieron SOTYKTU. Las infecciones graves más comunes informadas con SOTYKTU incluyeron neumonía y COVID-19.

Evite el uso de SOTYKTU en pacientes con una infección activa o grave.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar SOTYKTU en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a las infecciones.

Monitoree de cerca a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SOTYKTU. El paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con SOTYKTU debe someterse a pruebas de diagnóstico de forma rápida y

completa; debe iniciarse una terapia antimicrobiana apropiada; y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Interrumpa SOTYKTU si el paciente desarrolla una infección grave. No reanude SOTYKTU hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Reactivación Viral

Se informó reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) en ensayos clínicos con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones por herpes simple en 17 pacientes (6.8 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo.

Se notificó herpes zóster multidermatomal en un paciente inmunocompetente que recibió SOTYKTU.

Durante los ensayos PSO-1, PSO-2 y el de extensión de etiqueta abierta (OLE, por sus siglas en inglés) en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, la mayoría de los pacientes que informaron eventos de herpes zóster mientras recibían SOTYKTU tenían menos de 50 años de edad.

Se desconoce el impacto de SOTYKTU en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con pruebas de detección positivas para hepatitis B o C, o hepatitis B crónica, o hepatitis C no tratada fueron excluidos de los ensayos clínicos. Considere realizar pruebas de detección de hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación de acuerdo con las guías clínicas antes y durante la terapia con SOTYKTU. Si se presentan signos de reactivación, consulte con un especialista en hepatitis. No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa.

Tuberculosis

En los ensayos clínicos, de 4 pacientes con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados con SOTYKTU y recibieron la profilaxis antituberculosa adecuada, ninguno desarrolló tuberculosis activa (durante el seguimiento medio de 34 semanas). Un paciente, que no tenía tuberculosis latente, desarrolló tuberculosis activa después de recibir 54 semanas de SOTYKTU.

Evalúe a los pacientes en busca de infección latente y activa por tuberculosis antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. No administre SOTYKTU a pacientes con tuberculosis activa. Inicie el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar SOTYKTU.

Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar SOTYKTU en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Supervise a los pacientes que reciben SOTYKTU para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante el tratamiento.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Se observaron neoplasias malignas, incluidos linfomas, en los ensayos clínicos con SOTYKTU.

Considere los beneficios y riesgos individuales para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia con SOTYKTU, particularmente en pacientes con una neoplasia maligna conocida (distinta de cáncer de piel no melanómico tratado con éxito) y en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento con SOTYKTU.

Rabdomiólisis y CPK Elevada

Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con SOTYKTU, que causaron la interrupción o discontinuación de la dosis de SOTYKTU.

El tratamiento con SOTYKTU se asoció con una mayor incidencia de elevación asintomática de creatina fosfoquinasa (CPK) y rabdomiólisis en comparación con el tratamiento con placebo. Discontinúe SOTYKTU si se presentan niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre.

Anomalías de Laboratorio

Elevaciones de triglicéridos: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con aumentos en los niveles de triglicéridos. No se ha determinado el efecto de este parámetro elevado sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Evalúe periódicamente los triglicéridos séricos de acuerdo con las guías clínicas para hiperlipidemia mientras los pacientes estén recibiendo tratamiento con SOTYKTU. Maneje a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para el manejo de la hiperlipidemia.

Elevaciones de enzimas hepáticas: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo. Se informaron elevaciones de transaminasas hepáticas en suero ≥ 3 veces el límite superior del rango normal (ULN) en pacientes tratados con SOTYKTU. Evalúe las enzimas hepáticas en condición basal y posteriormente en pacientes con enfermedad hepática conocida o sospechada de acuerdo con el manejo de rutina del paciente. Si se producen aumentos de las enzimas hepáticas relacionados con el tratamiento y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, interrumpa SOTYKTU hasta que se descarte un diagnóstico de lesión hepática.

Inmunizaciones

Antes de iniciar terapia con SOTYKTU, considere completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales, incluida la vacunación profiláctica contra el herpes zóster. Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes tratados con SOTYKTU. No se ha evaluado la respuesta a vacunas de virus vivos o atenuadas.

Riesgos Potenciales Relacionados con la Inhibición de JAK

No se sabe si la inhibición de TYK2 puede estar asociada con las reacciones adversas observadas o potenciales de la inhibición de Janus quinasa (JAK). En un gran ensayo clínico, aleatorizado, de seguridad post comercialización en Artritis reumatoidea (AR), de un inhibidor de la JAK se observaron tasas más altas de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte súbita de origen cardiovascular, eventos adversos cardiovasculares graves, trombosis general, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en pacientes de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. SOTYKTU no está aprobado para su uso en AR.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Infecciones
- Neoplasias malignas, incluidos linfomas
- Anomalías de laboratorio

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de SOTYKTU se evaluó en dos ensayos controlados con placebo y con agente activo (PSO-1 y PSO-2) y en un ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron el PSO-1 o el PSO-2. En estos ensayos clínicos, un total de 1519 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia recibieron SOTYKTU 6 mg por vía oral una vez al día. De estos, 1141 pacientes estuvieron expuestos a SOTYKTU durante al menos un año.

En los ensayos PSO-1 y PSO-2, 1681 pacientes fueron aleatorizados para recibir SOTYKTU 6 mg (840 pacientes), placebo (419 pacientes) o apremilast 30 mg dos veces al día (422 pacientes). Todos los pacientes aleatorizados al placebo cambiaron a SOTYKTU en la Semana 16. Todos los demás pacientes permanecieron en su grupo de tratamiento original hasta la Semana 24, momento en el cual los pacientes podían continuar con el mismo tratamiento o cambiar a SOTYKTU o placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 47 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (87%) y sexo masculino (67%).

En el período controlado con placebo de 16 semanas de los ensayos clínicos combinados (PSO-1 y PSO-2), la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes que recibieron SOTYKTU fue del 2.4%, en comparación con el 3.8% para el placebo.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes en el grupo de SOTYKTU y en una tasa más alta que en el grupo del placebo durante el período controlado de 16 semanas.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 1\%$ de los Pacientes con Psoriasis en Placas en el Grupo de SOTYKTU y con más Frecuencia que en el Grupo del Placebo en los Ensayos PSO-1 y PSO-2 Hasta la Semana 16

Reacción Adversa	SOTYKTU 6 mg una vez al día N=840 n (%)	Placebo N=419 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	161 (19.2)	62 (14.8)
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (CPK)	23 (2.7)	5 (1.2)
Herpes simple ^b	17 (2.0)	1 (0.2)
Úlceras en la boca ^c	16 (1.9)	0 (0.0)
Foliculitis	14 (1.7)	0 (0.0)
Acné ^d	12 (1.4)	1 (0.2)

^aIncluye infección de vías respiratorias superiores (viral, bacteriana y no especificada), nasofaringitis, faringitis (incluida viral, estreptocócica y no especificada), sinusitis (incluida aguda, viral, bacteriana), rinitis, rinotraqueítis, traqueítis, laringitis y amigdalitis (incluida bacteriana, estreptocócica).

^bIncluye herpes oral, herpes genital, herpes simple e infección por virus del herpes.

^cIncluye ulceración de la boca, úlcera aftosa, ulceración de la lengua y estomatitis.

^dIncluye acné, acné quístico y dermatitis acneiforme.

Las reacciones adversas que ocurrieron en $< 1\%$ de los pacientes del grupo de SOTYKTU fueron por herpes zóster.

Reacciones Adversas Específicas

Se informan las tasas de incidencia ajustadas por exposición para todas las reacciones adversas que se presentan a continuación.

Infecciones

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se produjeron infecciones en el 29% del grupo de SOTYKTU (116 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 22% del grupo del placebo (83.7 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de las infecciones no fueron serias, registraron una gravedad de leve a moderada, y no condujeron a la discontinuación de SOTYKTU.

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones serias en 5 pacientes (2.0 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Las infecciones serias más comunes reportadas durante el período de tratamiento de 52 semanas fueron neumonía y COVID-19.

Neoplasias Malignas

Durante el período de tratamiento de 0 a 52 semanas de los dos ensayos clínicos, PSO-1 y PSO-2 (exposición total de 986 pacientes-año con SOTYKTU), se informaron neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en 3 pacientes tratados con SOTYKTU (0.3 por cada 100 pacientes-año), incluidos casos únicos de cada uno de cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y linfoma después de 24, 32 y 25 semanas de tratamiento, respectivamente.

Durante el PSO-1, el PSO-2 y el ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, un total de 3 pacientes (0.1 por cada 100 pacientes-año) desarrollaron linfoma mientras recibían SOTYKTU después de 25, 77 y 98 semanas de tratamiento.

Anomalías de Laboratorio

Creatina Fosfoquinasa (CPK)

En el período de 16 semanas controlado con placebo, se notificó un aumento de CPK (incluido de Grado 4) en 23 pacientes (9.3 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 5 pacientes (4.1 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron eventos de aumento de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el ULN en pacientes tratados con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas:

- Se informaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en 9 pacientes (3.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.
- Se informaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en 13 pacientes (5.2 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (GFR)

En el período controlado con placebo de 16 semanas en pacientes que tenían insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min) en condición basal, se notificó una disminución de la GFR en 4 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo. Dos de los pacientes tratados con deucravacitinib tuvieron un empeoramiento de la proteinuria basal.

Elevaciones de Lípidos

La media de triglicéridos aumentó en 10.3 mg/dL durante el período de tratamiento de 16 semanas en pacientes tratados con SOTYKTU y en 9.1 mg/dL durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Seguridad hasta la Semana 52

En el PSO-1 y el PSO-2, la tasa de incidencia de reacciones adversas ajustada por exposición en pacientes tratados con SOTYKTU desde la Semana 0 hasta la Semana 52 que no cambiaron de tratamiento no aumentó en comparación con la tasa observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de los informes de casos sobre el uso de SOTYKTU durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos sobre el desarrollo embrionario con la administración oral de deucravacitinib a ratas y conejos durante la organogénesis en dosis que eran al menos 91 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg una vez al día.

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Informe los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Bristol Myers Squibb llamando al 0800-666-1179.

Datos

Datos en Animales

Deucravacitinib se administró por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 5, 15 o 75 mg/kg/día a ratas y de 1, 3 o 10 mg/kg/día a conejos. Deucravacitinib no se asoció con letalidad embrionaria ni con malformaciones fetales en ninguna de las especies. Estas dosis dieron como resultado exposiciones maternas (AUC) que fueron 266 veces (rata) o 91 veces (conejo) mayores que la exposición a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró deucravacitinib por vía oral desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. Con 50 mg/kg/día, las crías F1 tuvieron ganancias de peso corporal reducidas durante el período previo al destete. Después del destete, los pesos corporales de las crías F1 afectadas se normalizaron gradualmente a los niveles de control. No se observaron efectos maternos con 50 mg/kg/día (110 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observaron efectos relacionados con deucravacitinib en el desarrollo posnatal, el comportamiento neurológico o el desempeño reproductivo de la cría en dosis de hasta 15 mg/kg/día (19 veces la MRHD según la comparación del AUC).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de deucravacitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Deucravacitinib está presente en la leche de rata. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de SOTYKTU por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de SOTYKTU o de la afección materna subyacente.

Datos

Datos en Animales

Se administró una dosis oral única de 5 mg/kg de deucravacitinib radiomarcado a ratas lactantes (días 8 a 12 posparto). Deucravacitinib y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SOTYKTU en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 1519 pacientes con psoriasis en placas tratados con SOTYKTU, 152 (10%) tenían 65 años o más, y 21 (1.4%) tenían 75 años o más.

Durante el período de las Semanas 0 a 16, para aquellos pacientes que recibieron SOTYKTU sin cambiar de brazo de tratamiento (80 pacientes \geq 65 años, incluidos 12 pacientes \geq 75 años), hubo una tasa más alta de reacciones adversas serias en general, incluidas infecciones serias, y discontinuaciones debido a reacciones adversas en comparación con los adultos más jóvenes.

No se han observado diferencias generales en la eficacia de SOTYKTU entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que reciben diálisis.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con respecto a la sobredosis humana con SOTYKTU.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

El grado de eliminación de deucravacitinib por hemodiálisis fue pequeño (5.4% de la dosis por tratamiento de diálisis) y, por lo tanto, la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis con SOTYKTU es limitada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Deucravacitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa 2 (TYK2). TYK2 es un miembro de la familia de quinasa Janus (JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulatorio de TYK2, estabilizando una interacción inhibidora entre los dominios regulatorio y catalítico de la enzima. Esto da como resultado la inhibición alostérica de la activación mediada por el receptor de TYK2 y su activación en cascada de los Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción (STAT), como se muestra en los ensayos basados en células. Las quinasas JAK, incluida TYK2, funcionan como pares de homodímeros o heterodímeros en las vías de JAK-STAT. TYK2 se empareja con JAK1 para mediar en múltiples vías de citoquinas, y también se empareja con JAK2 para transmitir señales, como se muestra en los ensayos basados en células. Actualmente no se conoce el mecanismo preciso que vincula la inhibición de la enzima TYK2 con la eficacia terapéutica en el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Farmacodinámica

En pacientes con psoriasis, deucravacitinib redujo la expresión génica asociada a la psoriasis en la piel psoriásica de manera dependiente de la dosis, incluyendo reducciones en los genes regulados por la vía de la IL-23 y la vía del IFN tipo I. Deucravacitinib redujo IL-17A, IL-19 y beta-defensina en un 47 a 50%, 72%, y 81 a 84%, respectivamente, después de 16 semanas de tratamiento una vez al día. Se desconoce la relación entre estos marcadores farmacodinámicos y los mecanismos por los cuales deucravacitinib ejerce sus efectos clínicos.

Electrofisiología Cardíaca

A una dosis 6 veces superior a la dosis recomendada de 6 mg una vez al día en pacientes con psoriasis, SOTYKTU no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de deucravacitinib en plasma aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 3 mg a 36 mg (0.5 a 6 veces la dosis recomendada aprobada) en individuos sanos. La acumulación de deucravacitinib fue <1.4 veces después de la administración una vez al día en individuos sanos. La farmacocinética de deucravacitinib y su

metabolito activo, BMT-153261, fue comparable entre individuos sanos y pacientes con psoriasis. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{24} en estado estacionario de deucravacitinib luego de la administración de 6 mg una vez al día fueron 45 ng/ml y 473 ng·hr/ml, respectivamente. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC_{24} en estado estacionario del metabolito activo de deucravacitinib, BMT-153261, luego de la administración de 6 mg una vez al día, fueron de 5 ng/ml y 95 ng·hr/ml, respectivamente.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de deucravacitinib fue del 99%, y la mediana de $T_{\text{máx}}$ osciló entre 2 y 3 horas en individuos sanos.

Efecto de los Alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de deucravacitinib tras la administración de una comida rica en grasas y calorías (951 kcal en total, con una distribución aproximada de 52% de grasas, 33% de carbohidratos y 15% de proteínas). La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de deucravacitinib cuando se administró con alimentos se redujeron en aproximadamente un 24% y un 11%, respectivamente, y el $T_{\text{máx}}$ se prolongó en 1 hora. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de BMT-153261 cuando se administró con alimentos se redujeron en aproximadamente un 23% y un 10%, respectivamente, y el $T_{\text{máx}}$ se prolongó en 2 horas.

Distribución

El volumen de distribución de deucravacitinib en estado estacionario es de 140 L. La unión a proteínas de deucravacitinib fue del 82 al 90%, y la proporción de concentración en sangre a plasma fue de 1.26.

Eliminación

La vida media terminal de deucravacitinib fue de 10 horas. La depuración renal de deucravacitinib osciló entre 27 y 54 ml/minuto.

Metabolismo

Deucravacitinib es metabolizado por el citocromo P-450 (CYP) 1A2 para formar el metabolito principal BMT-153261. Deucravacitinib también es metabolizado por CYP2B6, CYP2D6, carboxilesterasa (CES) 2 y uridina glucuronil transferasa (UGT) 1A9.

El metabolito activo de deucravacitinib, BMT-153261, tiene una potencia comparable a la del fármaco original, pero la exposición circulante de BMT-153261 representa aproximadamente el 20% de la exposición sistémica de los componentes totales relacionados con el fármaco.

Excreción

Después de una dosis única de deucravacitinib radiomarcado, aproximadamente el 13% y el 26% de la dosis se recuperó sin cambios en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 6% y el 12% de la dosis se detectó como BMT-153261 en orina y heces, respectivamente.

Poblaciones específicas

Pacientes con Insuficiencia Renal

La $C_{\text{máx}}$ de deucravacitinib fue un 14% más baja y un 6% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve ($\text{eGFR} \geq 60$ a < 90 ml/min/1.73 m²) y moderada ($\text{eGFR} \geq 30$ a < 60 ml/min/1.73 m²), en comparación con los pacientes con función renal normal ($\text{eGFR} \geq 90$ ml/min/1.73 m²); no se observaron cambios en la $C_{\text{máx}}$ en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{eGFR} < 30$ ml/min/1.73 m²) y ESRD ($\text{eGFR} < 15$ ml/min/1.73 m²) en diálisis. El AUC_{inf} de deucravacitinib no se modificó en pacientes con insuficiencia renal leve, pero aumentó en un 39%, 28% y 34% en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

La $C_{\text{máx}}$ de BMT-153261 fue un 11% más baja, un 8% más baja, un 28% más alta y un 9% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. El AUC_{inf} de BMT-153261 fue un 2% más baja, un 24% más alta, un 81% más alta y un 27% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

La diálisis no eliminó sustancialmente el deucravacitinib de la circulación sistémica (5.4% de la dosis eliminada por diálisis).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La $C_{\text{máx}}$ de deucravacitinib fue un 4%, 10% y 1% más alta en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh Clase B) y grave (Child-Pugh Clase C), respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC_{inf} de deucravacitinib fue un 10%, 40% y 43% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

La $C_{\text{máx}}$ de BMT-153261 fue un 25%, 59% y 79% más baja en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC_{inf} de BMT-153261 fue un 3%, 20% y 50% menor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Peso Corporal, Sexo, Raza y Edad

El peso corporal, el sexo, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a deucravacitinib.

Estudios de interacción medicamentosa

Ensayos Clínicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de deucravacitinib cuando se administró junto con los siguientes fármacos: ciclosporina (inhibidor doble de Pgp/BCRP), fluvoxamina (inhibidor de CYP1A2), ritonavir (inductor de CYP1A2), diflunisal

(inhibidor de UGT 1A9), pirimetamina (inhibidor de OCT1), famotidina (antagonista del receptor H2) o rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se administraron junto con deucravacitinib: rosuvastatina, metotrexato, micofenolato mofetilo (MMF) y anticonceptivos orales (acetato de noretindrona y etinilestradiol).

Estudios in Vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Deucravacitinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Deucravacitinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Enzimas carboxilesterasa (CES): Deucravacitinib no es un inhibidor de CES2.

Enzimas uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Deucravacitinib no es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Sistemas de transporte: Deucravacitinib es un sustrato de Pgp, BCRP y OCT1, pero no de OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2K. Deucravacitinib es un inhibidor de BCRP y OATP1B3, pero no de Pgp, OATP1B1, NTCP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial carcinogénico de deucravacitinib se evaluó en estudios de ratas de 2 años y ratones transgénicos rasH2 de 6 meses. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas machos o hembras que recibieron deucravacitinib en dosis orales de hasta 15 mg/kg/día (51 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 machos o hembras que recibieron deucravacitinib en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día.

Deucravacitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames) ni fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* (células de ovario de hámster chino cultivadas) o en un ensayo de micronúcleos de sangre periférica de rata *in vivo*.

En ratas machos, deucravacitinib no tuvo efectos sobre los parámetros reproductivos (apareamiento, fertilidad y morfología de los espermatozoides) ni sobre el desarrollo embrionario temprano de sus crías en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (224 veces la MRHD según la comparación del AUC).

En ratas hembras, deucravacitinib no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o los parámetros embrionarios tempranos en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (171 veces la MRHD según la comparación del AUC).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Psoriasis en Placas

La eficacia y la seguridad de SOTYKTU 6 mg una vez al día se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y con agente activo: el PSO-1 y el PSO-2, en los que participaron pacientes de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas de moderada a grave que eran elegibles para terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes tenían una afectación del área de superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$, un puntaje del Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI) ≥ 12 y una Evaluación Global del Médico estática (sPGA) ≥ 3 (moderada o grave).

En el PSO-1 y el PSO-2, la eficacia se evaluó en 1684 pacientes aleatorizados a SOTYKTU (6 mg por vía oral una vez al día), placebo o apremilast (30 mg por vía oral dos veces al día).

Criterios de Valoración

Ambos ensayos evaluaron las respuestas en la Semana 16 en comparación con el placebo para los dos criterios de valoración coprimarios:

- proporción de pacientes que lograron un puntaje sPGA de 0 (ausencia) o 1 (casi ausencia) con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal;
- la proporción de pacientes que lograron al menos una mejora del 75% en los puntajes PASI desde la condición basal (PASI 75).

Otras comparaciones entre SOTYKTU y el placebo que fueron criterios de valoración secundarios en la Semana 16:

- la proporción de pacientes que lograron PASI 90, PASI 100, sPGA 0, puntaje PGA de gravedad del cuero cabelludo (ss-PGA) de 0 (ausencia) o 1 (casi ausencia) con al menos una mejora de 2 grados, y un Puntaje de Síntomas de 0 (sin síntomas) en el Diario de Síntomas y Signos de Psoriasis (PSSD).

Se realizaron comparaciones entre SOTYKTU y apremilast para los siguientes criterios de valoración secundarios en estos puntos temporales:

- en la Semana 16 y la Semana 24 (PSO-1 y PSO-2), la proporción de pacientes que lograron PASI 75, PASI 90 y sPGA 0/1 con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal
- en la Semana 16 (PSO-1 y PSO-2), la proporción de pacientes que lograron sPGA 0 y ss-PGA 0/1 con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal (cuero cabelludo).

Resultados

En ambos ensayos, la edad promedio fue de 47 años, el peso medio fue de 91 kg, el 67% de los pacientes eran hombres, el 13% eran hispanos o latinos, el 87% eran blancos, el 2% eran negros, y el 10% eran asiáticos. En condición basal, los pacientes tenían una mediana de BSA afectada del 20% y una mediana de puntaje PASI de 19. La proporción de pacientes con un puntaje sPGA de 3 (moderado) y 4 (grave) en condición basal era del 80% y el 20%, respectivamente. Aproximadamente el 18% de los pacientes tenían antecedentes de artritis psoriásica.

En ambos ensayos, el 40% de los pacientes habían recibido fototerapia previa, el 42% no habían recibido ninguna terapia sistémica (incluido tratamiento biológico y/o no biológico), el 41% recibieron tratamiento sistémico no biológico previo, y el 35% habían recibido terapia biológica previa.

La Tabla 2 presenta los resultados de eficacia de SOTYKTU en comparación con apremilast y el placebo en el PSO-1. La Tabla 3 presenta los resultados de eficacia en el PSO-2.

Tabla 2: Resultados de Eficacia en Adultos con Psoriasis en Placas de Moderada a Grave (NRI^a) en el PSO-1

Criterio de valoración	SOTYKTU (N=330) n (%)	Placebo (N=166) n (%)	Apremilast (N=168) n (%)	Diferencia, % (IC del 95%) ^b	
				Diferencia con placebo	Diferencia con apremilast
Respuesta sPGA de 0/1 (ausencia o casi ausencia)					
Semana 16 ^c	178 (54)	12 (7)	54 (32)	47 (40, 53)	22 (13, 30)
Semana 24	194 (59)	-	52 (31)	-	27 (19, 36)
Respuesta sPGA de 0					
Semana 16	58 (18)	1 (1)	8 (5)	17 (13, 21)	13 (8, 18)
Respuesta PASI 75					
Semana 16 ^c	193 (58)	21 (13)	59 (35)	46 (39, 53)	23 (14, 32)
Semana 24	228 (69)	-	64 (38)	-	31 (22, 40)
Respuesta PASI 90					
Semana 16	118 (36)	7 (4)	33 (20)	32 (26, 38)	16 (8, 24)
Semana 24	140 (42)	-	37 (22)	-	20 (12, 28)
Respuesta PASI 100					
Semana 16	47 (14)	1 (1)	-	14 (10, 18)	-
Respuesta ss-PGA de 0/1 (cuero cabelludo)^d					
Semana 16	147 (70)	21 (17)	43 (39)	53 (44, 62)	30 (19, 41)

IC = Intervalo de confianza; PASI = Índice de Gravedad y Área de Psoriasis; sPGA = Evaluación Global Estática del Médico; ss-PGA = Evaluación Global del Médico Específica del Cuero Cabelludo.

^a NRI = Imputación de no respondedor.

^b La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento entre regiones, pesos corporales y uso previo de agentes biológicos con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Criterios de valoración coprimarios que comparan SOTYKTU con el placebo.

^d Incluye solo pacientes con un puntaje basal de ss-PGA de ≥ 3 .

Tabla 3: Resultados de Eficacia en Adultos con Psoriasis en Placas de Moderada a Grave (NRI^a) en el PSO-2

Criterio de valoración	SOTYKTU (N=511) n (%)	Placebo (N=255) n (%)	Apremilast (N=254) n (%)	Diferencia, % (IC del 95%) ^b	
				Diferencia con placebo	Diferencia con apremilast
Respuesta sPGA de 0/1 (ausencia o casi ausencia)					
Semana 16 ^c	253 (50)	22 (9)	86 (34)	41 (35, 46)	16 (9, 23)
Semana 24	251 (49)	-	75 (30)	-	20 (13, 27)
Respuesta sPGA de 0					
Semana 16	80 (16)	3 (1)	16 (6)	14 (11, 18)	9 (5, 14)
Respuesta PASI 75					
Semana 16 ^c	271 (53)	24 (9)	101 (40)	44 (38, 49)	13 (6, 21)
Semana 24	296 (58)	-	96 (38)	-	20 (13, 27)
Respuesta PASI 90					
Semana 16	138 (27)	7 (3)	46 (18)	24 (20, 29)	9 (3, 15)
Semana 24	164 (32)	-	50 (20)	-	13 (6, 19)
Respuesta PASI 100					
Semana 16	52 (10%)	3 (1)	-	9 (6, 12)	-
Respuesta ss-PGA de 0/1 (cuero cabelludo)^d					
Semana 16	182 (60)	30 (17)	61 (37)	42 (34, 50)	23 (14, 33)

IC = Intervalo de confianza; PASI = Índice de Gravedad y Área de Psoriasis; sPGA = Evaluación Global Estática del Médico; ss-PGA = Evaluación Global del Médico Específica del Cuero Cabelludo.

^a NRI = Imputación de no respondedor.

^b La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento entre regiones, pesos corporales y uso previo de agentes biológicos con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Criterios de valoración coprimarios que comparan SOTYKTU con el placebo.

^d Incluye solo pacientes con un puntaje basal de ss-PGA de ≥ 3 .

El examen de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, la gravedad basal de la enfermedad y la terapia sistémica previa no identificó diferencias en la respuesta a SOTYKTU en la Semana 16 entre estos subgrupos.

Mantenimiento y Duración de la Respuesta

En el PSO-1, entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta sPGA 0/1 en la Semana 24, la respuesta sPGA 0/1 en la Semana 52 fue del 78% (151/194). Entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta PASI 75 en la Semana 24, la respuesta PASI 75 en la Semana 52 fue del 82% (187/228). Entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta PASI 90 en la Semana 24, la respuesta PASI 90 en la Semana 52 fue del 74% (103/140).

En el PSO-2, para evaluar el mantenimiento y la duración de la respuesta, los pacientes que originalmente fueron aleatorizados a SOTYKTU y que tuvieron una respuesta PASI 75 en la

Semana 24 se volvieron a aleatorizar para continuar el tratamiento con SOTYKTU o retirarse de la terapia (es decir, recibir placebo).

Para los pacientes que fueron realeatorizados y que también tuvieron un puntaje sPGA de 0 o 1 en la Semana 24, el 70% (83/118) de los pacientes que continuaron con SOTYKTU mantuvieron esta respuesta (sPGA 0 o 1) en la Semana 52 en comparación con el 24% (28/119) de los pacientes que fueron realeatorizados para recibir placebo. Además, en la Semana 52, el 80% (119/148) de los pacientes que continuaron con SOTYKTU mantuvieron la PASI 75 en comparación con el 31% (47/150) de los pacientes que se retiraron de SOTYKTU.

Para los pacientes con una respuesta sPGA de 0 o 1 en la Semana 24 que fueron realeatorizados para retirarse del tratamiento (es decir, para recibir placebo), la mediana del tiempo hasta la pérdida del puntaje sPGA de 0 o 1 fue de aproximadamente 8 semanas. Para los respondedores PASI 75 en la Semana 24 que fueron realeatorizados para retirarse del tratamiento (es decir, para recibir placebo), la mediana del tiempo hasta la pérdida de PASI 75 fue de aproximadamente 12 semanas.

Resultados Reportados por el Paciente

Una mayor proporción de pacientes tratados con SOTYKTU en comparación con el placebo lograron un puntaje de síntomas de 0 en el Diario de Síntomas y Signos de la Psoriasis (PSSD) (ausencia de picazón, dolor, ardor, escozor y tirantez de la piel) en la Semana 16 (8% con SOTYKTU frente a 1% con el placebo) en ambos ensayos.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN

Conservar SOTYKTU a 30°C o menos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIÓN

Envase contenido 1 frasco con 30 comprimidos

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información al Paciente antes de comenzar la terapia con SOTYKTU y cada vez que renueve la receta, ya que puede haber nueva información que necesite saber. Informe a los pacientes sobre los beneficios y riesgos potenciales de SOTYKTU.

Reacciones de Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que discontinúen SOTYKTU y busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad serias.

Infecciones

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones y que se comuniquen con su médico de inmediato si presentan signos o síntomas de infección.

Informe a los pacientes que pueden ocurrir infecciones por herpes, incluso serias, con el uso de SOTYKTU.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede aumentar el riesgo de desarrollar tumores malignos, incluidos linfomas. Indique a los pacientes que informen a su médico si alguna vez han tenido algún tipo de cáncer.

Rabdomiólisis

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede aumentar su riesgo de desarrollar rabdomiólisis. Indique a los pacientes que informen de inmediato a su médico si desarrollan dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables, especialmente si se acompañan de malestar general o fiebre.

Anomalías de Laboratorio

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede afectar ciertos análisis de laboratorio y que es posible que se requieran análisis de sangre antes y durante el tratamiento con SOTYKTU.

Inmunizaciones

Advierta a los pacientes que no se recomienda la vacunación con vacunas a virus vivos durante el tratamiento con SOTYKTU. Los medicamentos que interactúan con el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infección tras la administración de vacunas a virus vivos. Indique a los pacientes que informen al médico que están tomando SOTYKTU antes de una posible vacunación.

Embarazo

Aconseje a las pacientes que reporten su embarazo a Bristol Myers Squibb llamando al 0800-666-1179.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59880

Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga ON L5N 7K9, Canadá.

Envasado por: AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Estados Unidos

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N° 4071-2023

Fecha de la última revisión: Junio 2023

Septiembre 2022