

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SOTYKTU 6 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 6 mg deukravacitinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 44 mg laktózy (viz bod 4.4).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Růžová, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta s průměrem 8 mm, s potiskem „BMS 895“ a „6 mg“ na jedné straně ve dvou řádcích, na straně druhé hladká.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SOTYKTU je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod vedením a za dohledu lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou psoriázy.

Dávkování

Doporučená dávka je 6 mg užívaných perorálně jednou denně.

Pokud se po 24 týdnech léčby u pacienta neprojeví přínos léčby, má se zvážit ukončení léčby. Pacientova odpověď na léčbu se má pravidelně hodnotit.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů ve věku 65 let a starších není vyžadována (viz bod 5.2). Klinické zkušenosti s pacienty ve věku ≥ 75 let jsou velmi omezené a deukravacitinib se má v této skupině pacientů používat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin včetně pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin (ESRD) léčených dialýzou není vyžadována (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávky u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není vyžadována. Použití deukravacitinibu se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost deukravacitinibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla. Tablety se mají polykat vcelku a nemají se drtit, krájet nebo žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza, viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Deukravacitinib může zvýšit riziko infekcí (viz bod 4.8).

Léčba deukravacitinibem nesmí být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud infekce neustoupí nebo nebude adekvátně léčena (viz bod 4.3). U pacientů s chronickou infekcí nebo s anamnézou recidivující infekce má být použití deukravacitinibu zvažováno s opatrností.

Pacienti léčení deukravacitinibem mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující infekci. Pokud se u pacienta objeví klinicky významná infekce nebo infekce nereagující na standardní léčbu, má být pacient pečlivě sledován a deukravacitinib nesmí být podáván, dokud infekce neustoupí.

Vyšetření na tuberkulózu před zahájením léčby

Před zahájením léčby deukravacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na infekci tuberkulózou (TBC). Deukravacitinib se nesmí podávat pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). Léčba latentní TBC má být zahájena před podáním deukravacitinibu. U pacientů s latentní nebo aktivní tuberkulózou v anamnéze, u nichž nelze potvrdit řádný průběh léčby, se má před zahájením léčby deukravacitinibem zvážit léčba antituberkulotiky. Pacienti, kteří dostávají deukravacitinib, mají být sledováni, zda se u nich neprojeví známky a příznaky aktivní TBC.

Malignity

V klinických studiích s deukravacitinibem byly pozorovány malignity, včetně lymfomů a nemelanomových kožních nádorů (non-melanoma skin cancer, NMSC).

Není známo, zda inhibice tyrosinkinázy 2 (TYK2) může souviset s nežádoucími účinky inhibice Janusových kináz (JAK). Ve velké randomizované aktivně kontrolované studii inhibitoru JAK u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u inhibitoru JAK v porovnání s inhibitory tumor

nekrotizujícího faktoru (TNF) pozorován vyšší výskyt malignit, zejména rakoviny plic, lymfomu a NMSC.

K dispozici jsou jen omezené klinické údaje, které by umožnily posoudit potenciální vztah mezi expozicí deukravacitinibu a vznikem malignit. Dlouhodobé hodnocení bezpečnosti probíhá. Před zahájením léčby deukravacitinibem je třeba zvážit její rizika a přínosy.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (major adverse cardiovascular events, MACE), hluboká žilní trombóza (deep venous thrombosis, DVT) a plicní embolie (pulmonary embolism, PE).

Není známo, zda inhibice TYK2 může souviset s nežádoucími účinky inhibice JAK. Ve velké randomizované aktivně kontrolované studii inhibitoru JAK u pacientů s RA ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byl u inhibitoru JAK pozorován vyšší výskyt MACE definovaných jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, a vyšší výskyt žilního tromboembolismu v závislosti na dávce, včetně DVT a PE, v porovnání s inhibitory TNF.

V klinických studiích s deukravacitinibem nebylo zvýšené riziko MACE, DVT a PE pozorováno. Dlouhodobá hodnocení bezpečnosti deukravacitinibu probíhají. Před zahájením léčby u pacientů je nutné zvážit rizika a přínosy léčby deukravacitinibem.

Očkování

Před zahájením léčby deukravacitinibem zvažte dokončení všech očkování vhodných pro daný věk podle doporučených postupů očkování. U pacientů léčených deukravacitinibem je třeba se vyhnout použití živých vakcín. Reakce na živé nebo neživé vakcíny nebyla hodnocena.

Pomocné látky

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Klinické studie ukazují, že deukravacitinib nemá klinicky relevantní lékové interakce při současném podávání s níže uvedenými jinými léčivými přípravky, a proto není nutná úprava dávky.

Vliv deukravacitinibu na jiné léčivé přípravky

Deukravacitinib významně neovlivňuje plazmatické expozice rosuvastatinu (substrát BCRP a OATP), methotrexátu (substrát BCRP a ledvinových transportérů), mofetil-mykofenolátu (MMF) (substrát CES1 a CES2) nebo perorálních kontraceptiv (norethindron-acetát a ethinylestradiol).

Vliv jiných léčivých přípravků na deukravacitinib

Léčivé přípravky, které jsou inhibitory nebo induktory enzymů CYP nebo transportérů, jako je cyklosporin (duální inhibitor P-gp/proteinu rezistence karcinomu prsu [BCRP]), fluvoxamin (silný inhibitor CYP 1A2), ritonavir (středně silný induktor CYP 1A2), diflunisal (inhibitor UGT 1A9), pyrimethamin (inhibitor OCT1), famotidin (antagonista H2 receptorů) nebo rabeprazol (inhibitor protonové pumpy), významně neovlivňují plazmatické expozice deukravacitinibu (viz bod 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání deukravacitinibu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání deukravacitinibu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda deukravacitinib/metabolity přecházejí do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování deukravacitinibu do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání deukravacitinibu.

Fertilita

Účinek deukravacitinibu na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Deukravacitinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích (18,9 %), nejčastěji nazofaryngitida. Dlouhodobější bezpečnostní profil deukravacitinibu byl podobný a odpovídal předchozím zkušenostem.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující seznam nežádoucích účinků deukravacitinibu pochází z klinických studií ložiskové psoriázy (tabulka 1). Tyto účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích ^a
	Časté	Infekce herpes simplex ^b
	Méně časté	Herpes zoster
Gastrointestinální poruchy	Časté	Vředy v ústech ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Akneiformní vyrážka ^d Folikulitida
Vyšetření	Časté	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi

^a Mezi infekce horních cest dýchacích patří nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích, faryngitida, sinusitida, akutní sinusitida, rinitida, tonzilitida, peritonzilární absces, laryngitida, tracheitida a rinotracheitida.

^b Mezi infekce herpes simplex patří herpes úst, herpes simplex, genitální herpes a herpetická virová infekce.

^c Vředy v ústech zahrnují aftózní vředy, vředy v ústech, vředy jazyka a stomatitidu.

^d Akneiformní vyrážka zahrnuje akné, akneiformní dermatitidu, vyrážku, rosaceu, pustulu, pustulózní vyrážku a papulu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve studiích POETKY PSO-1 a POETKY PSO-2 (viz bod 5.1) se během prvních 16 týdnů vyskytly infekce u 29,1 % pacientů ve skupině s deukravacitinibem (116,0 příhod na 100 paciento-roků) ve srovnání s 21,5 % pacientů ve skupině s placebem (83,7 příhod na 100 paciento-roků). Většina infekcí byla nezávažná a lehká až středně těžká a nevedla k přerušení léčby deukravacitinibem. Výskyt závažných infekcí ve skupině s deukravacitinibem byl 0,6 % (2,0 případy na 100 pacientoroků) a ve skupině s placebem 0,5 % (1,6 případy na 100 pacientoroků).

Míra výskytu infekcí ve skupině s deukravacitinibem se do 52. týdne nezvýšila (95,4 případy na 100 pacientoroků). Míra závažných infekcí ve skupině s deukravacitinibem se do 52. týdne nezvýšila (1,7 případy na 100 pacientoroků).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Deukravacitinib byl podáván zdravým subjektům v jednotlivých dávkách až do 40 mg (> 6násobek doporučené dávky pro člověka 6 mg/den) a v opakovaných dávkách až do 24 mg/den (12 mg dvakrát denně) po dobu 14 dnů bez toxicity limitující dávku.

V případě předávkování se doporučuje sledovat, zda se u pacienta neobjeví známky nebo příznaky nežádoucích účinků, a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu. Dialýza nezajistí významné odstranění deukravacitinibu ze systémové cirkulace (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, ATC kód: L04AF07

Mechanismus účinku

Deukravacitinib selektivně inhibuje enzym TYK2 (TYK2 patří do rodiny JAK). Deukravacitinib se váže na regulační doménu enzymu TYK2 a stabilizuje inhibiční interakci mezi regulační a katalytickou doménou enzymu. To vede k alosterické inhibici aktivace TYK2 zprostředkované receptorem a jeho „downstream“ funkcí v buňkách. TYK2 zprostředkovává signalizaci interleukinu 23 (IL-23), interleukinu 12 (IL-12) a interferonů typu I (IFN), což jsou přirozeně se vyskytující cytokiny zapojené do zánětlivých a imunitních reakcí. Deukravacitinib inhibuje uvolňování prozánětlivých cytokinů a chemokinů.

Farmakodynamické účinky

U pacientů s psoriázou snížil deukravacitinib expresi genů souvisejících s psoriázou v psoriatické kůži, včetně snížení genů regulovaných dráhou IL-23 a dráhou IFN typu I. Deukravacitinib snížil po 16 týdnech léčby s podáváním jednou denně IL-17A, IL-19 a β -defensin o 47–50 %, 72 % resp. 81–84 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost deukravacitinibu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem a apremilastem kontrolovaných klinických studiích (POETRYK PSO-1 a POETRYK PSO-2) u pacientů starších 18 let se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou, kteří byli způsobilí k systémové léčbě nebo fototerapii. Pacienti měli postižení plochy tělesného povrchu (BSA) ≥ 10 %, skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 a statické skóre globálního hodnocení lékařem (sPGA) ≥ 3 (středně těžké nebo těžké) na 5bodové stupnici celkové závažnosti onemocnění.

Studie POETRYK PSO-1 a POETRYK PSO-2 hodnotily celkem 1 686 pacientů, z nichž 843 bylo randomizováno k léčbě deukravacitinibem 6 mg jednou denně, 422 k léčbě apremilastem 30 mg dvakrát denně a 421 k podávání placeba.

V obou studiích přešli pacienti, kteří dostávali placebo, v 16. týdnu na deukravacitinib a léčba pokračovala až do 52. týdne. Pacienti randomizovaní k apremilastu, kteří nedosáhli ve 24. týdnu odpovědi PASI 50 (POETRYK PSO-1) nebo PASI 75 (POETRYK PSO-2), byli převedeni na léčbu deukravacitinibem a pokračovali v léčbě až do 52. týdne. Pacienti ve studii POETRYK PSO-1, kteří byli randomizováni k léčbě deukravacitinibem, pokračovali v léčbě až do 52. týdne. Ve studii POETRYK PSO-2 byli pacienti léčeni deukravacitinibem, kteří ve 24. týdnu dosáhli PASI 75, znovu randomizováni v poměru 1:1 k pokračování v léčbě deukravacitinibem (udržovací léčba) nebo byli převedeni na placebo (vysazení léčby).

Základní charakteristiky onemocnění se v obou studiích shodovaly: většinu pacientů tvořili muži (67 %), průměrný věk byl přibližně 47 let a většina pacientů byla ve věku 40 až 64 let. 10 % pacientů bylo ve věku ≥ 65 let. Celkový medián skóre PASI byl 18,7 a medián BSA byl 20 %. Výchozí skóre sPGA bylo 3 (středně těžké onemocnění) u 79,8 % pacientů a 4 (těžké) u 20,2 %. Medián skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) byl 11. Celkem 18,4 % pacientů ve studii mělo v anamnéze psoriatickou artritidu.

V obou studiích dostávalo 40 % pacientů předchozí fototerapii, 42,4 % nedostalo do té doby žádnou systémovou léčbu (včetně biologické a/nebo nebiologické léčby), 41 % dostávalo předchozí nebiologickou systémovou léčbu a 34,8 % dostávalo předchozí biologickou léčbu (16,1 % inhibitory TNF, 4,9 % inhibitory IL-12/23, 16,6 % inhibitory IL-17 a 4,4 % inhibitory IL-23).

Koprimárními cílovými parametry obou studií byly podíly pacientů, kteří dosáhli 1) alespoň 75% zlepšení skóre PASI (PASI 75) oproti výchozímu stavu a 2) skóre sPGA 0 nebo 1 v 16. týdnu ve srovnání s placebem.

Ve studii POETYK PSO-1 bylo v 16. týdnu skóre PASI 75 dosaženo u deukravacitinibu u 58,4 %, u apremilastu u 35,1 % a u placeba u 12,7 % pacientů. Statického skóre globálního hodnocení lékařem (sPGA) nepostižené nebo téměř nepostižené kůže bylo v 16. týdnu dosaženo u 53,6 %, 32,1 %, resp. 7,2 % pacientů ve skupinách s deukravacitinibem, apremilastem a placebem. U těchto koprímárních cílových parametrů byla prokázána superiorita deukravacitinibu nad placebem. Ve studii POETYK PSO-2 byly zjištěny konzistentní výsledky.

V tabulce 2 jsou uvedeny hlavní výsledky účinnosti pro koprímární a další cílové parametry.

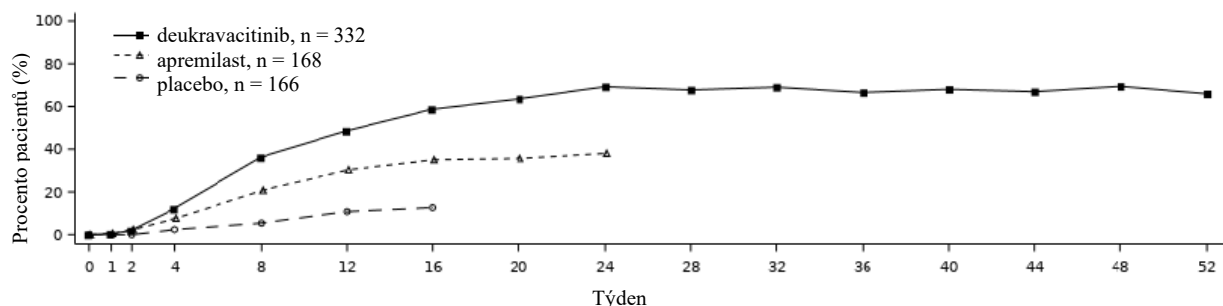
Tabulka 2: Hlavní výsledky účinnosti u dospělých s ložiskovou psoriázou

Cílový parametr	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib (n = 332) n (%)	Apremilast (n = 168) n (%)	Placebo (n = 166) n (%)	Deukravacitinib (n = 511) n (%)	Apremilast (n = 254) n (%)	Placebo (n = 255) n (%)
sPGA 0/1						
16. týden	178 (53,6)	54 (32,1) ^d	12 (7,2) ^{a,d}	253 (49,5)	86 (33,9) ^d	22 (8,6) ^{a,d}
24. týden	195 (58,7)	52 (31,0) ^d	–	251 (49,8) ^b	75 (29,5) ^d	–
sPGA 0						
16. týden	58 (17,5)	8 (4,8) ^d	1 (0,6) ^d	80 (15,7)	16 (6,3) ^e	3 (1,2) ^d
PASI 75						
16. týden	194 (58,4)	59 (35,1) ^d	21 (12,7) ^{a,d}	271 (53,0)	101 (39,8) ^e	24 (9,4) ^{a,d}
24. týden	230 (69,3)	64 (38,1) ^d	–	296 (58,7) ^b	96 (37,8) ^d	–
PASI 90						
16. týden	118 (35,5)	33 (19,6) ^e	7 (4,2) ^d	138 (27,0)	46 (18,1) ^f	7 (2,7) ^d
24. týden	140 (42,2)	37 (22,0) ^d	–	164 (32,5) ^b	50 (19,7) ^d	–
PASI 100						
16. týden	47 (14,2)	5 (3,0) ^d	1 (0,6) ^d	52 (10,2)	11 (4,3) ^f	3 (1,2) ^d
Skóre PGA 0/1 specifické pro kůži hlavy^c	(n = 209)	(n = 110)	(n = 121)	(n = 305)	(n = 166)	(n = 173)
16. týden	147 (70,3)	43 (39,1) ^d	21 (17,4) ^d	182 (59,7)	61 (36,7) ^d	30 (17,3) ^d
Byla použita imputace pro pacienty bez odpovědi (NRI); pacienti, u kterých byla léčba ukončena nebo jejichž účast ve studii byla ukončena před dosažením cílového parametru, a pacienti, u nichž chyběly údaje, byli započítáni jako pacienti bez odpovědi.						
^a Koprímární cílový parametr srovnávající deukravacitinib s placebem						
^b n = 504 s přihlédnutím k chybějícím hodnocením z důvodu pandemie COVID-19						
^c Zahnuje pacienty s výchozím skóre PGA specifickým pro kůži hlavy ≥ 3						
^d p ≤ 0,0001 pro srovnání deukravacitinibu a placeba nebo deukravacitinibu a apremilastu						
^e p < 0,001 pro srovnání deukravacitinibu a apremilastu						
^f p < 0,01 pro srovnání deukravacitinibu a apremilastu						

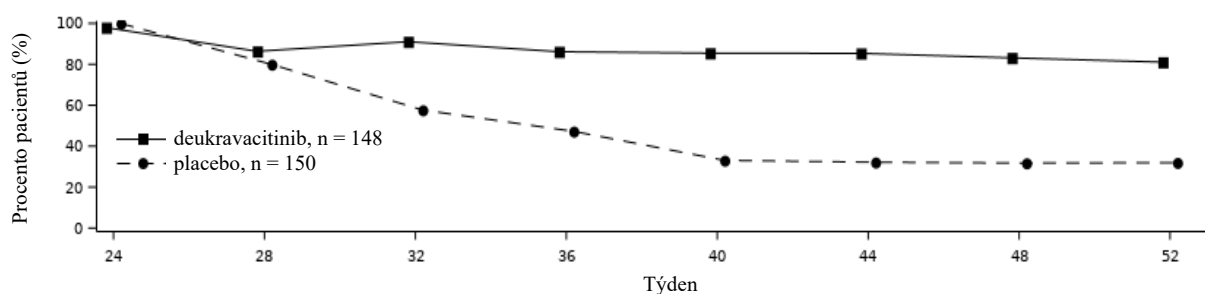
Zkoumání věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, délky trvání onemocnění, výchozí závažnosti onemocnění a předchozí léčby biologickými nebo nebiologickými přípravky neidentifikovalo rozdíly v odpovědi na deukravacitinib mezi těmito podskupinami.

Odpověď v čase

Deukravacitinib vykazoval rychlý nástup účinnosti s maximální odpovědí PASI 75 dosaženou do 24. týdne (POETYK PSO-1 a PSO-2) a udržovanou do 52. týdne (POETYK PSO-1) (viz obrázek 1).

Obrázek 1: Odpověď v PASI 75 (NRI) do 52. týdne podle účasti ve studii POETKY PSO-1**Udržení a trvanlivost odpovědi**

Ve studii POETKY PSO-2 pro hodnocení udržení a trvanlivosti odpovědi byli pacienti, kteří byli původně randomizováni k léčbě deukravacitinibem a ve 24. týdnu dosáhli odpovědi PASI 75, znovu randomizováni buď k pokračování v léčbě deukravacitinibem, nebo k podávání placebo. U respondérů ve 24. týdnu, kteří byli znovu randomizováni k podávání placebo, byl medián doby do ztráty odpovědi PASI 75 přibližně 12 týdnů. Obrázek 2 ukazuje odpovědi PASI 75 v obou ramenech od 24. do 52. týdne.

Obrázek 2: Odpověď PASI 75 (NRI) po opětovné randomizaci ve 24. týdnu ve studii POETKY PSO-2**Výsledky hlášené pacienty**

U pacientů léčených deukravacitinibem bylo pozorováno významně větší zlepšení kvality života související se zdravím, měřeno dermatologickým indexem kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI), a pacientem hlášených příznaků psoriázy (svědění, bolest, pálení, píchání a napjatá kůže) a projevů (suchá kůže, praskání, šupinatění, olupování nebo odlupování, zarudnutí a krvácení), měřeno pomocí deníku příznaků a projevů psoriázy (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), ve srovnání s placebem v 16. týdnu a apremilastem v 16. a 24. týdnu. Zlepšení těchto odpovědí se u pacientů, kteří dostávali kontinuální léčbu deukravacitinibem, udrželo až do 52. týdne léčby ve studii POETKY PSO-1.

Tabulka 3: Výsledky hlášené pacienty ve studiích POETKY PSO-1 a POETKY PSO-2

	POETKY PSO-1			POETKY PSO-2		
	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo
DLQI Pacienti s výsledkem 0 nebo 1 (NRI)*	n = 322	n = 161	n = 160	n = 495	n = 247	n = 246
16. týden, n (%)	132 (41,0)	46 (28,6) ^a	17 (10,6) ^b	186 (37,6)	57 (23,1) ^b	24 (9,8) ^b
24. týden, n (%)	155 (48,1)	39 (24,2) ^b	–	205 (41,4)	53 (21,5) ^b	–
Skóre příznaků PSSD Změna oproti výchozí hodnotě (mBOCF)**	n = 306	n = 158	n = 151	n = 466	n = 233	n = 239
16. týden, průměr (SE)	-26,7 (1,8)	-17,8 (2,2) ^b	-3,6 (2,1) ^b	-28,3 (1,1)	-21,1 (1,4) ^b	-4,7 (1,4) ^b
24. týden, průměr (SE)	-31,9 (2,0)	-20,7 (2,4) ^b	–	-29,1 (1,1)	-21,4 (1,5) ^b	–

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo
Skóre projevů PSSD Změna oproti výchozí hodnotě (mBOCF)*	n = 306	n = 158	n = 151	n = 466	n = 233	n = 239
16. týden, průměr (SE)	-28,9 (1,8)	-20,0 (2,2) ^b	-5,3 (2,1) ^a	-31,9 (1)	-23,8 (1,4) ^b	-7,1 (1,4) ^b
24. týden, průměr (SE)	-33,8 (2,0)	-22,5 (2,4) ^b	–	-32,4 (1,1)	-24,2 (1,5) ^b	–
* Pacienti s výchozím skóre ≥ 2 ** Upravená průměrná změna; mBOCF – modifikované výchozí pozorování přenesené do budoucna; standardní chyba (SE) ^a $p < 0,01$ pro srovnání deukravacitinibu a placeba nebo deukravacitinibu a apremilastu ^b $p < 0,0001$ pro srovnání deukravacitinibu a placeba nebo deukravacitinibu a apremilastu						

Starší pacienti

V klinických studiích bylo 1 519 pacientů s ložiskovou psoriázou léčeno deukravacitinibem, z nich bylo 152 pacientů ve věku 65 let nebo starších, včetně 21 pacientů ve věku 75 let nebo starších (viz bod 4.2). Mezi staršími a mladšími pacienty, kteří dostávali deukravacitinib, nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v expozici, bezpečnosti nebo účinnosti.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SOTYKTU u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě psoriázy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Deukravacitinib vykazoval téměř úplnou absorpci po perorálním podání, zvýšení expozice v závislosti na dávce a žádnou zjevnou farmakokinetiku závislou na čase.

Absorpce

Po perorálním podání tablet vykazoval deukravacitinib rychlou a téměř úplnou absorpci. U zdravých dobrovolníků se medián T_{max} pohyboval mezi 2 a 3 hodinami a absolutní biologická dostupnost po perorálním podání byla 99 %. Po dávkování jednou denně byla pozorována mírná akumulace ($< 1,4$ násobek v ustáleném stavu).

Jídlo

Deukravacitinib lze podávat bez ohledu na jídlo nebo modulátory žaludečního pH (blokátory H_2 receptorů a inhibitory protonové pumpy). Současné podávání jídla nebo modulátorů žaludečního pH neovlivnilo celkovou expozici ($AUC_{[0-\infty]}$) deukravacitinibu.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{ss}) je 140 l, což je více než celková tělesná voda [42 l] a naznačuje extravaskulární distribuci. Deukravacitinib je z 81,6 % vázán na lidské bílkoviny v plazmě, především na lidský albumin v séru.

Deukravacitinib je distribuován podobně mezi plazmu a červené krvinky s poměrem koncentrace v krvi a plazmě 1,26.

Biotransformace

U lidí je deukravacitinib metabolizován čtyřmi primárními biotransformačními cestami, které zahrnují N-demethylaci na triazolové části cytochromem P-450 (CYP) 1A2 za vzniku hlavního metabolitu BMT-153261, hydrolýzu cyklopropylkarboxamidu karboxylesterázou 2 (CES2) za vzniku hlavního

metabolitu BMT-158170, N-glukuronidaci UDP-glukuronyltransferázou (UGT) za vzniku BMT-334616 a mono-oxidaci CYP 2B6/2D6 na deuterované methylové skupině za vzniku M11.

V ustáleném stavu je deukravacitinib hlavní cirkulující sloučeninou, která tvoří 49 % měřených složek souvisejících s léčivou látkou. Byly identifikovány dva hlavní cirkulující metabolity, BMT-153261 a BMT-158170, které mají biologický poločas srovnatelný s parentním deukravacitinibem. BMT-153261 má srovnatelnou účinnost jako parentní sloučenina a BMT-158170 není farmakologicky aktivní. Expozice BMT-153261 v oběhu je mnohem nižší než u parentní sloučeniny, a proto se převažující farmakologická aktivita připisuje parentní sloučenině deukravacitinibu.

Kromě toho nebyly identifikovány žádné metabolity jedinečné pro člověka a žádné dlouhodobé metabolity v oběhu.

Eliminace

Deukravacitinib je eliminován více cestami, včetně metabolismu fáze I a II, spolu s přímou renální a fekální eliminací. Vedle toho se žádný enzym nepodílel na celkové clearance více než 26 %.

Deukravacitinib je extenzivně metabolizován, přičemž 59 % perorálně podané dávky [^{14}C]-deukravacitinibu se vyloučí jako metabolity v moči (37 % dávky) a ve stolici (22 % dávky). Nezměněný deukravacitinib představoval v moči 13 % a ve stolici 26 % dávky.

Terminální eliminační poločas deukravacitinibu 6 mg u zdravých dospělých je 10 hodin s celkovou clearance 15,3 l/h (CV 27 %). Deukravacitinib je substrátem efluxních transportérů: P-glykoproteinu (P-gp), proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), a influxního transportéru OCT1. Vzhledem k vysoké pasivní permeabilitě, vysoké biologické dostupnosti po perorálním podání a nízké afinitě k těmto transportérům je podíl těchto transportérů na farmakokinetice deukravacitinibu minimální.

Deukravacitinib není substrátem transportérů OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 ani MATE2K.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika jednotlivých dávek deukravacitinibu podávaných ve formě tablet byla lineární v rozmezí dávek 3 mg až 36 mg.

Interakce

Vliv deukravacitinibu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* neprokázaly, že by deukravacitinib a jeho hlavní cirkulující metabolity při klinicky relevantních expozicích inhibovaly hlavní enzymy CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), UGT (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7), CES2 a transportéry léčiv (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 a MATE2K). Kromě toho deukravacitinib neindukuje CYP 1A2, 2B6 a 3A4 (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla průměrná expozice deukravacitinibu v ustáleném stavu ($C_{\text{avg,ss}}$) vyšší, a to o 31 % u pacientů ve věku 65–74 let [$n = 87$ z 1 387 (6,3 %)] a o 53 % u pacientů ve věku 75–84 let [$n = 13$ z 1 387 (0,94 %)]. Expozice u pacientů ve věku ≥ 85 let nejsou k dispozici.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Porucha funkce ledvin nemá klinicky významný vliv na expozici deukravacitinibu (viz bod 4.2) na základě specializované studie, v níž byla odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) stanovena pomocí MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) rovnice. Ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin se C_{max} deukravacitinibu změnila až o 15 % a $\text{AUC}_{[\text{INF}]}$ se zvýšila až o 48 % ve všech skupinách

s poruchou funkce ledvin (lehká (eGFR: ≥ 60 až < 90 ml/min), středně těžká (eGFR: ≥ 30 až < 60 ml/min), těžká (eGFR: < 30 ml/min) a ESRD (eGFR: < 15 ml/min)). Ve srovnání se skupinou s normální funkcí ledvin se $C_{\max}$ BMT-153261 zvýšila až o 34 % a $AUC_{[INF]}$ se zvýšila až o 84 % ve všech skupinách s poruchou funkce ledvin.

Dialýzou se nezajistí významné odstranění deukravacitinibu ze systémové cirkulace (při dialýze se odstraní 5,4 % dávky).

Pacienti s poruchou funkce jater

Lehká (třídy A dle Childa a Pugh) a středně těžká (třídy B dle Childa a Pugh) porucha funkce jater nemá klinicky významný vliv na expozici deukravacitinibu (viz bod 4.2). Ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater se $C_{\max}$ a $AUC_{[INF]}$ celkového deukravacitinibu ve skupině s lehkou poruchou funkce jater zvýšily až o 10 % a ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater zvýšily až o 40 %, zatímco $C_{\max}$ a $AUC_{[INF]}$ volného deukravacitinibu se ve skupině s lehkou poruchou funkce jater zvýšily až o 26 % a ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater až o 60 %. U dospělých s těžkou poruchou funkce jater (třídy C dle Childa a Pugh) byla $C_{\max}$ celkového deukravacitinibu srovnatelná a celková AUC byla o 43 % vyšší ve srovnání s odpovídajícími zdravými dospělými. U těchto dospělých se $C_{\max}$ volné frakce zvýšila o 62 % a $AUC_{(INF)}$ o 131 %. Deukravacitinib se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

$AUC_{(0-T)}$ metabolitu BMT-153261 se u subjektů s lehkou poruchou funkce jater snížila o 19 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 53 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater o 76 % ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater, zatímco $C_{\max}$ metabolitu BMT-153261 se snížila o 25 % u subjektů s lehkou poruchou funkce jater, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 59 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater o 79 %.

Pohlaví

Na základě populačního farmakokinetického modelování a simulace se předpokládá, že průměrná expozice deukravacitinibu v ustáleném stavu ($C_{\max,ss}$ a $C_{avg,ss}$) je u žen asi o 30 % vyšší než u mužů.

Tělesná hmotnost

Na základě populačního farmakokinetického modelování a simulace se předpokládá, že geometrický průměr expozice deukravacitinibu v ustáleném stavu je u pacientů s nižší tělesnou hmotností (< 60 kg) vyšší o 37,4 % ($C_{\max,ss}$) a o 24,8 % ($C_{avg,ss}$). Předpokládá se, že u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 90 kg) je geometrický průměr expozice deukravacitinibu v ustáleném stavu nižší o 24,8 % ($C_{\max,ss}$) a o 19,6 % ($C_{avg,ss}$) (v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností 60–90 kg).

Vnitřní faktory

Rasa a etnický původ neměly klinicky významný vliv na expozici deukravacitinibu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Toxicita po opakovaném podávání

Ve studii chronické toxicity na potkaních bylo pozorováno snížení počtu lymfocytů, snížení počtu buněk kostní dřeně a snížení počtu lymfoidních buněk v tkáních imunitního systému při expozici (AUC) při nejnižší hladině s pozorovatelnými účinky (LOEL - lowest-observed-effect-level) přibližně 9násobku doporučené dávky pro člověka (RHD). Tyto účinky nebyly spojeny s klinickými příznaky imunosuprese (např. infekce). Snížení počtu trombocytů a erytrocytů (RBC) bylo pozorováno při expozici (AUC) při LOEL přibližně 42násobku RHD. Ve studii chronické toxicity na opicích byly pozorovány klinické a mikroskopické změny kůže a snížení počtu (množství) RBC při expozici (AUC) při LOEL přibližně 7násobku RHD.

Vývojová a reprodukční toxicita

Deukravacitinib neměl žádné účinky na časný embryonální vývoj ani na fertilitu potkaních samic a samic při expozici (AUC) až do přibližně 247násobku resp. 171násobku RHD.

Deukravacitinib nebyl embryotální ani teratogenní při expozici matek (AUC) až do přibližně 266násobku RHD u potkanů nebo 91/20násobku (celkový/volný) RHD u králíků.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje na potkanech byla v období před odstavením zaznamenána přechodně nižší tělesná hmotnost mláďat při expozici matky (AUC) přibližně 110násobku RHD. Tento účinek plně odezněl v období po odstavení.

Po podání radioaktivně značeného deukravacitinibu laktujícím potkanům byly deukravacitinib a/nebo jeho metabolity přítomny v mléce s poměrem koncentrací v mléce a plazmě 2,7 až 30,9.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelózy
Bezvodá laktóza
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Stearan hořečnatý

Potahová vrstva

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastek
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Číré blistry z polyvinylchloridu/polychlorotrifluorethylenu (PVC/PCTFE) s protlačovací hliníkovou fólií obsahující 7 nebo 14 potahovaných tablet v jednom blistru (kalendářní blistry nebo blistry bez kalendářního označení).

Velikosti balení: 7, 14, 28 a 84 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1718/001
EU/1/23/1718/002
EU/1/23/1718/003
EU/1/23/1718/004
EU/1/23/1718/005
EU/1/23/1718/006
EU/1/23/1718/007
EU/1/23/1718/008

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. března 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.