

▼ 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  $\geq 75$  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 tromboza (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 H<sub>2</sub> 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 <sup>a</sup>
	Časté	Infekce herpes simplex <sup>b</sup>
	Méně časté	Herpes zoster
Gastrointestinální poruchy	Časté	Vředy v ústech <sup>c</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Akneiformní vyrážka <sup>d</sup> Folikulitida
Vyšetření	Časté	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Mezi infekce herpes simplex patří herpes úst, herpes simplex, genitální herpes a herpetická virová infekce.

<sup>c</sup> Vředy v ústech zahrnují aftózní vředy, vředy v ústech, vředy jazyka a stomatitidu.

<sup>d</sup> Akneiformní vyrážka zahrnuje akné, akneiformní dermatitidu, vyrážku, rosaceu, pustulu, pustulózní vyrážku a papulu.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Infekce*

Ve studiích POETYK PSO-1 a POETYK 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 příhody na 100 pacientoroků) a ve skupině s placebem 0,5 % (1,6 příhody na 100 pacientoroků).

Míra výskytu infekcí ve skupině s deukravacitinibem se do 52. týdne nezvýšila (95,4 příhody na 100 pacientoroků). Míra závažných infekcí ve skupině s deukravacitinibem se do 52. týdne nezvýšila (1,7 příhody 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](http://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  $\beta$ -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 (POETYK PSO-1 a POETYK 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)  $\geq 10$  %, skóre PASI (Psoriasis Area and Severity Index)  $\geq 12$  a statické skóre globalního hodnocení lékařem (sPGA)  $\geq 3$  (středně těžké nebo těžké) na 5bodové stupnici celkové závažnosti onemocnění.

Studie POETYK PSO-1 a POETYK 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 placebo.

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 (POETYK PSO-1) nebo PASI 75 (POETYK PSO-2), byli převedeni na léčbu deukravacitinibem a pokračovali v léčbě až do 52. týdne. Pacienti ve studii POETYK PSO-1, kteří byli randomizováni k léčbě deukravacitinibem, pokračovali v léčbě až do 52. týdne. Ve studii POETYK PSO-2 byli pacienti léčení 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  $\geq 65$  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 placebo 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**

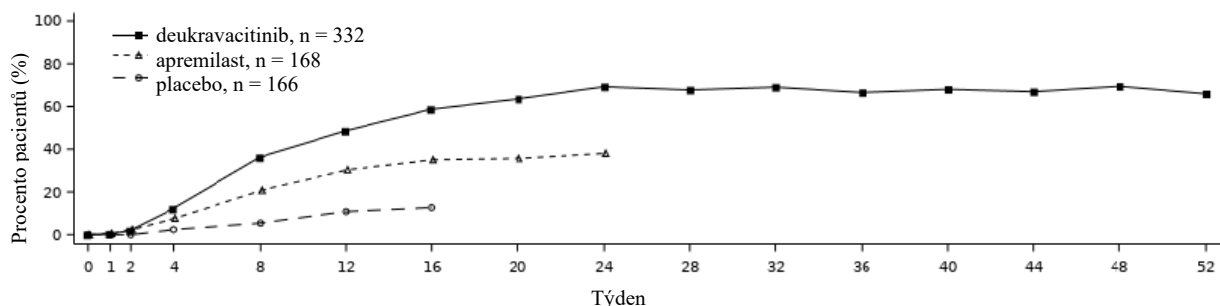
Cílový parametr	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib (n = 332) n (%)	Apremilast (n = 168) n (%)	Placebo (n = 166) n (%)	Deukravacitinib (n = 511) n (%)	Apremilast (n = 254) n (%)	Placebo (n = 255) n (%)
<b>sPGA 0/1</b>						
16. týden	178 (53,6)	54 (32,1) <sup>d</sup>	12 (7,2) <sup>a,d</sup>	253 (49,5)	86 (33,9) <sup>d</sup>	22 (8,6) <sup>a,d</sup>
24. týden	195 (58,7)	52 (31,0) <sup>d</sup>	–	251 (49,8) <sup>b</sup>	75 (29,5) <sup>d</sup>	–
<b>sPGA 0</b>						
16. týden	58 (17,5)	8 (4,8) <sup>d</sup>	1 (0,6) <sup>d</sup>	80 (15,7)	16 (6,3) <sup>c</sup>	3 (1,2) <sup>d</sup>
<b>PASI 75</b>						
16. týden	194 (58,4)	59 (35,1) <sup>d</sup>	21 (12,7) <sup>a,d</sup>	271 (53,0)	101 (39,8) <sup>c</sup>	24 (9,4) <sup>a,d</sup>
24. týden	230 (69,3)	64 (38,1) <sup>d</sup>	–	296 (58,7) <sup>b</sup>	96 (37,8) <sup>d</sup>	–
<b>PASI 90</b>						
16. týden	118 (35,5)	33 (19,6) <sup>c</sup>	7 (4,2) <sup>d</sup>	138 (27,0)	46 (18,1) <sup>f</sup>	7 (2,7) <sup>d</sup>
24. týden	140 (42,2)	37 (22,0) <sup>d</sup>	–	164 (32,5) <sup>b</sup>	50 (19,7) <sup>d</sup>	–
<b>PASI 100</b>						
16. týden	47 (14,2)	5 (3,0) <sup>d</sup>	1 (0,6) <sup>d</sup>	52 (10,2)	11 (4,3) <sup>f</sup>	3 (1,2) <sup>d</sup>
<b>Skóre PGA 0/1 specifické pro kůži hlavy<sup>c</sup></b>	<b>(n = 209)</b>	<b>(n = 110)</b>	<b>(n = 121)</b>	<b>(n = 305)</b>	<b>(n = 166)</b>	<b>(n = 173)</b>
16. týden	147 (70,3)	43 (39,1) <sup>d</sup>	21 (17,4) <sup>d</sup>	182 (59,7)	61 (36,7) <sup>d</sup>	30 (17,3) <sup>d</sup>
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.						
<sup>a</sup> Koprímární cílový parametr srovnávající deukravacitinib s placebem						
<sup>b</sup> n = 504 s přihlédnutím k chybějícím hodnocením z důvodu pandemie COVID-19						
<sup>c</sup> Zahrnuje pacienty s výchozím skóre PGA specifickým pro kůži hlavy $\geq 3$						
<sup>d</sup> $p \leq 0,0001$ pro srovnání deukravacitinibu a placebo nebo deukravacitinibu a apremilastu						
<sup>e</sup> $p < 0,001$ pro srovnání deukravacitinibu a apremilastu						
<sup>f</sup> $p < 0,01$ 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).

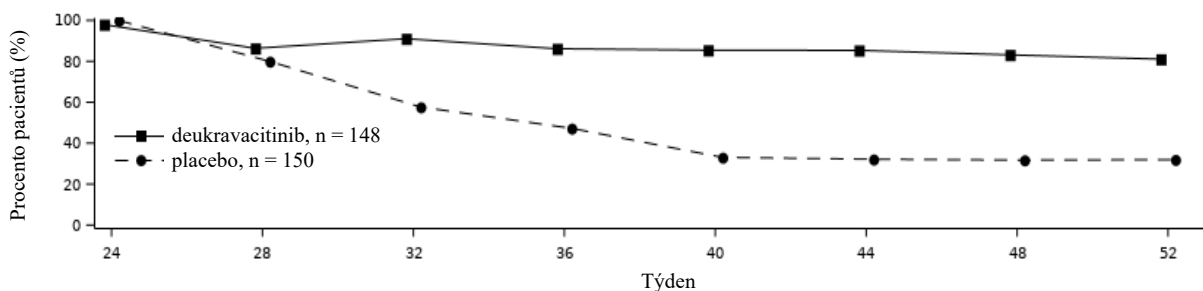
**Obrázek 1: Odpověď v PASI 75 (NRI) do 52. týdne podle účasti ve studii POETYK PSO-1**



#### Udržení a trvanlivost odpovědi

Ve studii POETYK 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 POETYK 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 POETYK PSO-1.

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

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo
<b>DLQI</b>						
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) <sup>a</sup>	17 (10,6) <sup>b</sup>	186 (37,6)	57 (23,1) <sup>b</sup>	24 (9,8) <sup>b</sup>
24. týden, n (%)	155 (48,1)	39 (24,2) <sup>b</sup>	–	205 (41,4)	53 (21,5) <sup>b</sup>	–
<b>Skóre příznaků PSSD</b>						
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) <sup>b</sup>	-3,6 (2,1) <sup>b</sup>	-28,3 (1,1)	-21,1 (1,4) <sup>b</sup>	-4,7 (1,4) <sup>b</sup>
24. týden, průměr (SE)	-31,9 (2,0)	-20,7 (2,4) <sup>b</sup>	–	-29,1 (1,1)	-21,4 (1,5) <sup>b</sup>	–



	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo	Deukravacitinib	Apremilast	Placebo
<b>Skóre projevů PSSD</b> 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) <sup>b</sup>	-5,3 (2,1) <sup>a</sup>	-31,9 (1)	-23,8 (1,4) <sup>b</sup>	-7,1 (1,4) <sup>b</sup>
24. týden, průměr (SE)	-33,8 (2,0)	-22,5 (2,4) <sup>b</sup>	–	-32,4 (1,1)	-24,2 (1,5) <sup>b</sup>	–
* Pacienti s výchozím skóre $\geq 2$ ** Upravená průměrná změna; mBOCF – modifikované výchozí pozorování přenesené do budoucna; standardní chyba (SE) <sup>a</sup> $p < 0,01$ pro srovnání deukravacitinibu a placebo nebo deukravacitinibu a apremilastu <sup>b</sup> $p < 0,0001$ pro srovnání deukravacitinibu a placebo 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 ( $AUC_{[NF]}$ ) 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, hydrolyzu 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 [<sup>14</sup>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 ( $C_{avg,ss}$ ) 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  $\geq 85$  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  $AUC_{[INF]}$  se zvýšila až o 48 % ve všech skupinách

s poruchou funkce ledvin (lehká (eGFR:  $\geq 60$  až  $< 90$  ml/min), středně těžká (eGFR:  $\geq 30$  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  $C_{\text{avg},ss}$ ) 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 % ( $C_{\text{avg},ss}$ ). 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 % ( $C_{\text{avg},ss}$ ) (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 embryoletální ani teratogenní při expozici matek (AUC) až do přibližně 266násobku RHD u potkanů nebo 91/20násobku (celkový/volný) RHD u králíků.

Ve studii prenatálního a postnatálního 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  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl kroskarmelózy  
Kolooidní 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**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **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**

04/2024

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