

▼ 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

#### Ložisková psoriáza

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

#### Psoriatická artritida

Přípravek SOTYKTU, samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem (MTX), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých, kteří měli nedostatečnou odpověď nebo netolerovali předchozí léčbu pomocí chorobu modifikujících antirevmatik (*Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARD) (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod vedením a za dohledu lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou onemocnění, pro která je přípravek SOTYKTU indikován.

#### 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 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), metforminu (substrát renálního MATE2K-dependentního a jaterního OCT1-

dependentního transportéru léčiv) 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

Deukravacitinib a jeho metabolit (BMT-153261) se vylučují do mateřského mléka (viz bod 5.2). Odhadovaná relativní denní dávka přijatá kojeným dítětem odpovídá 12 % mateřské dávky.

Účinek deukravacitinibu na novorozence/kojence není znám.

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 byly infekce horních cest dýchacích (18,9 % ve studiích ložiskové psoriázy a 15,1 % ve studiích psoriatické artritidy). Celkově byl bezpečnostní profil pozorovaný u pacientů s psoriatickou artritidou léčených deukravacitinibem v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným u pacientů s ložiskovou psoriázou. Dlouhodobější bezpečnostní profil deukravacitinibu byl podobný a odpovídal předchozím zkušenostem.

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky deukravacitinibu z klinických studií (viz tabulka 1) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a vycházejí z následujících konvencí: 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 ( $< 1/10\,000$ ) a 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  | Pneumonie<br>Herpes zoster<br>Bronchitida        |
| Gastrointestinální poruchy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Časté       | Vředy v ústech <sup>c</sup>                      |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Časté       | Akneiformní vyrážka <sup>d</sup><br>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, faryngotonzilitida a rinotracheitida.<br><sup>b</sup> Mezi infekce herpes simplex patří herpes úst, herpes simplex, genitální herpes, herpes rohovky a herpetická virová infekce.<br><sup>c</sup> Vředy v ústech zahrnují aftózní vředy, vředy v ústech, vředy jazyka a stomatitidu.<br><sup>d</sup> Akneiformní vyrážka zahrnuje akné, akneiformní dermatitidu, vyrážku, rosaceu, pustulu, pustulózní vyrážku, papulární 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 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 výskytu závažných infekcí ve skupině s deukravacitinibem se do 52. týdne nezvýšila (1,7 příhody na 100 pacientoroků).

Celkově byla míra výskytu infekcí včetně závažných infekcí pozorovaná u pacientů s psoriatickou artritidou léčených deukravacitinibem v souladu s mírou pozorovanou u pacientů s ložiskovou psoriázou.

### 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky), případně na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10, e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz).

## **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. U pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou deukravacitinib po 16 týdnech léčby při podávání jednou denně snížil hladinu IL-17A, IL-19 a  $\beta$ -defensinu v oběhu. U pacientů s psoriatickou artritidou bylo pozorováno snížení hladin dalších biomarkerů v oběhu, včetně C-reaktivního proteinu (CRP), matrixové metaloproteinázy-3 (MMP3), matrixové metaloproteinázy-1 (MMP1), degradačního produktu kolagenu typu 1 (C1M) a TNF-alfa.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Ložisková psoriáza*

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 globálního 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 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 (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 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  $\geq 65$  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 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 koprimárních 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 koprimární a další cílové parametry.

**Tabulka 2: Hlavní výsledky účinnosti u dospělých s ložiskovou psoriázou**

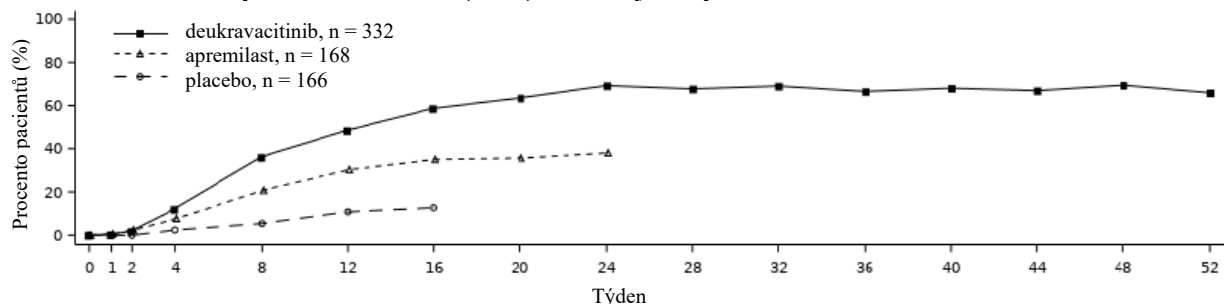
|                                                                                                                                                                                                                                                             | POETYK PSO-1                          |                                  |                               | POETYK PSO-2                          |                                  |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| Cílový parametr                                                                                                                                                                                                                                             | Deukravacitinib<br>(n = 332)<br>n (%) | Apremilast<br>(n = 168)<br>n (%) | Placebo<br>(n = 166)<br>n (%) | Deukravacitinib<br>(n = 511)<br>n (%) | Apremilast<br>(n = 254)<br>n (%) | Placebo<br>(n = 255)<br>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>e</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>e</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>e</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> Koprimární cílový parametr srovnávající deukravacitinib s placebem                                                                                                                                                                             |                                       |                                  |                               |                                       |                                  |                               |
| <sup>b</sup> n = 504 s přihlédnutím k chybějícím hodnocením z důvodu pandemie COVID-19                                                                                                                                                                      |                                       |                                  |                               |                                       |                                  |                               |
| <sup>c</sup> Zahnuje pacienty s výchozím skóre PGA specifickým pro kůži hlavy ≥ 3                                                                                                                                                                           |                                       |                                  |                               |                                       |                                  |                               |
| <sup>d</sup> p ≤ 0,0001 pro srovnání deukravacitinibu a placeba 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).

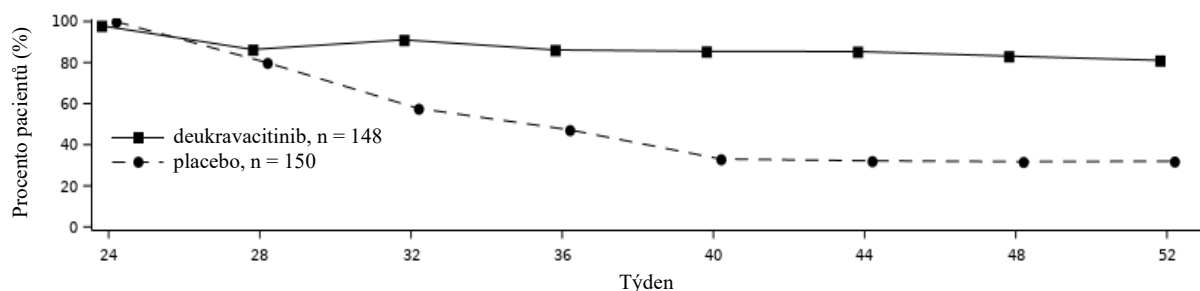
**Obrázek 1: Odpověď v PASI 75 (NRI) do 52. týdne podle účasti ve studii POETYK PSO-1**



### 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> | –                     |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | POETIK PSO-1    |                          |                         | POETIK PSO-2    |                          |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Deukravacitinib | Apremilast               | Placebo                 | Deukravacitinib | Apremilast               | Placebo                 |
| <b>Skóre příznaků PSSD</b><br>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> | –                       |
| <b>Skóre projevů PSSD</b><br>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 $\geq 2$<br>** Upravená průměrná změna; mBOCF – modifikované výchozí pozorování přenesené do budoucna; standardní chyba (SE)<br><sup>a</sup> $p < 0,01$ pro srovnání deukravacitinibu a placeba nebo deukravacitinibu a apremilastu<br><sup>b</sup> $p < 0,0001$ pro srovnání deukravacitinibu a placeba nebo deukravacitinibu a apremilastu |                 |                          |                         |                 |                          |                         |

### Psoriatická artritida

Účinnost a bezpečnost deukravacitinibu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (POETIK PsA-1 a POETIK PsA-2) u pacientů ve věku 18 let a starších s aktivní psoriatickou artritidou (PsA) ( $\geq 3$  oteklé klouby,  $\geq 3$  bolestivé klouby, hladina C-reaktivního proteinu (CRP)  $\geq 3$  mg/l) a s aktivní nebo v anamnéze přítomnou ložiskovou psoriázou. Pacienti v obou studiích měli na začátku diagnózu psoriatické artritidy po dobu alespoň 3 měsíců a při screeningu splnili klasifikační kritéria pro psoriatickou artritidu (CASPAR). Ve studii POETIK PsA-1 měli pacienti také alespoň jednu kostní erozi na rentgenu rukou a/nebo nohou.

Účinnost byla hodnocena v rámci studií PsA-1 (n = 670) a PsA-2 (n = 624) u celkem 1 294 pacientů až do 16. týdne. Ve studii PsA-1 byli pacienti randomizováni k léčbě deukravacitinibem v dávce 6 mg jednou denně, nebo k podávání placeba po dobu 16 týdnů. V 16. týdnu byli pacienti, kterým bylo původně přiřazeno placebo, převedeni na léčbu deukravacitinibem v dávce 6 mg jednou denně. Pacienti byli sledováni až do 52. týdne. Ve studii PsA-2 byli pacienti randomizováni k léčbě deukravacitinibem v dávce 6 mg jednou denně, k podávání placeba, nebo k léčbě apremilastem v dávce 30 mg dvakrát denně (referenční rameno pro bezpečnost). Období hodnocení účinnosti kontrolované placebem trvalo 16 týdnů. V 16. týdnu byli pacienti ve studii PsA-2, kterým bylo původně přiřazeno placebo, převedeni na léčbu deukravacitinibem v dávce 6 mg jednou denně, a pacienti, kterým byl původně přiřazen deukravacitinib nebo apremilast, pokračovali ve své přiřazené léčbě až do 52. týdne.

Výchozí charakteristiky onemocnění ze sloučených dat ukázaly medián trvání onemocnění 4,0 roku a většina pacientů měla polyartritidu (75,7 %), následovanou oligoartritidou (13,5 %). Celkem 8,4 % pacientů mělo převážně postižení distálních interfalangeálních kloubů, zatímco 15,5 % mělo periferní a psoriatickou spondylartritidu. Daktylitida byla přítomna u 30,8 % pacientů, entezitida u 61,8 % pacientů, a 49,1 % pacientů mělo psoriatické postižení kůže, které zasahovalo  $\geq 3$  % povrchu těla (Body Surface Area, BSA) a mělo statické celkové hodnocení lékařem (Static Physician's Global Assessment, sPGA) nejméně 2.

V obou studiích nebyla většina pacientů dosud léčena biologickou léčbou a u všech byla zaznamenána nedostatečná odpověď, intolerance nebo ztráta odpovědi na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID), konvenční syntetické DMARD (csDMARD) nebo apremilast. Kromě toho studie PsA-2 zahrnovala pacienty, kteří byli v minulosti léčeni anti-TNF alfa. Ve sloučených analýzách studií užívalo 56,3 % pacientů souběžně methotrexát (MTX), 10,0 % užívalo souběžně jiné csDMARD a 33,7 % neužívalo souběžně csDMARD.

Primárním cílovým parametrem v obou studiích byl procentní podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi podle kritérií American College of Rheumatology (ACR) 20 v 16. týdnu.

#### Klinická odpověď

V obou studiích vedla léčba deukravacitinibem k významnému zlepšení aktivity onemocnění, měřeno pomocí ACR 20/50/70, a minimální aktivity onemocnění (*Minimal Disease Activity*, MDA) ve srovnání s placebem v 16. týdnu (viz tabulka 4). Klinické odpovědi u pacientů léčených deukravacitinibem se po 16. týdnu nadále zlepšovaly a výsledky přetrvávaly až do 52. týdne.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti u dospělých s psoriatickou artritidou**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | POETYK PsA-1                 |                      |                                      | POETYK PsA-2                 |                      |                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Deukravacitinib<br>(n = 336) | Placebo<br>(n = 334) | Rozdíl oproti<br>placebu<br>(95% CI) | Deukravacitinib<br>(n = 312) | Placebo<br>(n = 312) | Rozdíl oproti<br>placebu<br>(95% CI) |
| <b>Odpověď ACR 20</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                      |                                      |                              |                      |                                      |
| 16. týden (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 54,2                         | 34,1                 | 20,0<br>(12,7; 27,4) <sup>a</sup>    | 54,2                         | 39,4                 | 14,8<br>(7,0; 22,5) <sup>a</sup>     |
| 52. týden (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 76,3 (212/278)               |                      |                                      | 71,9 (194/270)               |                      |                                      |
| <b>Odpověď ACR 50</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                      |                                      |                              |                      |                                      |
| 16. týden (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 24,7                         | 13,5                 | 11,2<br>(5,3; 17,1) <sup>c</sup>     | 28,8                         | 16,3                 | 12,5<br>(6,0; 19,0) <sup>c</sup>     |
| 52. týden (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 48,9 (136/278)               |                      |                                      | 47,0<br>(127/270)            |                      |                                      |
| <b>Odpověď ACR 70</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                              |                      |                                      |                              |                      |                                      |
| 16. týden (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 11,6                         | 5,4                  | 6,2<br>(2,0; 10,4) <sup>d</sup>      | 10,6                         | 5,4                  | 5,2<br>(0,9; 9,4) <sup>d</sup>       |
| 52. týden (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 30,2 (84/278)                |                      |                                      | 30,0<br>(81/270)             |                      |                                      |
| <b>Odpověď v podobě minimální aktivity onemocnění (MDA)**</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                              |                      |                                      |                              |                      |                                      |
| 16. týden (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19,0                         | 10,2                 | 8,9<br>(3,6; 14,2) <sup>b</sup>      | 25,6                         | 14,7                 | 10,9<br>(4,6; 17,1) <sup>b</sup>     |
| 52. týden (%)*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 40,7 (114/280)               |                      |                                      | 48,3<br>(130/269)            |                      |                                      |
| <p>Až do 16. týdne byla použita imputace pacientů bez odpovědi (<i>Non-Responder Imputation</i>, NRI). Po 16. týdnu jsou zobrazena pozorovaná data bez imputace.</p> <p>n je počet randomizovaných pacientů.</p> <p><sup>a</sup> <math>p \leq 0,0002</math></p> <p><sup>b</sup> <math>p \leq 0,001</math></p> <p><sup>c</sup> nominální <math>p \leq 0,0002</math></p> <p><sup>d</sup> nominální <math>p \leq 0,02</math></p> <p>* Údaje jsou uvedeny pro dostupné pacienty ve formátu % (n/N) pozorováno</p> <p>** Minimální aktivita onemocnění (MDA) = 5 ze 7 výsledků: počet bolestivých kloubů <math>\leq 1</math>; počet oteklých kloubů <math>\leq 1</math>; Index aktivity a závažnosti psoriázy <math>\leq 1</math> nebo plocha povrchu těla <math>\leq 3</math> %; vizuální analogová škála (VAS) bolesti hodnocené pacientem <math>\leq 15</math>; VAS celkové aktivity onemocnění hodnocené pacientem <math>\leq 20</math>; skóre HAQ-DI (<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>) <math>\leq 0,5</math>; počet bolestivých entezí <math>\leq 1</math></p> |                              |                      |                                      |                              |                      |                                      |

Ve studiích PsA-1 i PsA-2 bylo u pacientů léčených deukravacitinibem v 16. týdnu prokázáno zlepšení všech složek ACR, včetně hodnocení bolesti pacientem (VAS bolesti), přičemž toto zlepšení po 16. týdnu dále narůstalo a přetrvávalo až do 52. týdne.

Počet pacientů s axiálním postižením / predominantní spondylitidou byl příliš malý na to, aby bylo možné provést smysluplné hodnocení.

Ve studii POETYK PsA-1 dosáhli pacienti užívající deukravacitinib v 16. týdnu nominálně významného zlepšení skóre aktivity onemocnění (Disease Activity Score) (28 kloubů) pomocí CRP

(DAS28-CRP) ve srovnání s placebem (-1,33; resp. -0,83). Také ve studii POETYK PsA-2 bylo v 16. týdnu pozorováno podobné zlepšení (-1,28; resp. -0,80).

U pacientů s koexistující ložiskovou psoriázou, kteří užívali přípravek SOTYKTU, bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení ve srovnání s placebem, měřené indexem plochy postižení a závažnosti psoriázy (Psoriasis Area Severity Index, PASI 75), a výsledky přetrvávaly v obou studiích až do 52. týdne.

#### *Odpověď z hlediska fyzické funkce*

V obou studiích se prokázalo u pacientů léčených deukravacitinibem statisticky významné zlepšení fyzické funkce oproti výchozí hodnotě, měřené pomocí indexu zdravotního postižení v dotazníku kvality života (Health Assessment Questionnaire Disability Index HAQ-DI), ve srovnání s placebem. Upravený průměrný rozdíl (95% CI) oproti placebo ve změně HAQ-DI v 16. týdnu oproti výchozímu stavu byl -0,17 (-0,24; -0,09) ve studii PsA-1 a -0,11 (-0,18; -0,04) ve studii PsA-2. Podíl pacientů, kteří v 16. týdnu ve studiích PsA-1 a PsA-2 dosáhli odpovědi podle HAQ-DI (zlepšení  $\geq 0,35$  od výchozí hodnoty), byl 51,3 %, resp. 48,9 % u pacientů léčených deukravacitinibem, a 38,8 %, resp. 43,2 % u pacientů, kteří užívali placebo. V obou studiích odpověď přetrvávala až do 52. týdne.

#### *Další výsledky související se zdravím*

Pacienti léčení deukravacitinibem vykazovali v 16. týdnu zlepšení souhrnného skóre fyzické složky (Physical Component Summary PCS) v dotazníku SF-36 ve srovnání s placebem. V 16. týdnu bylo u deukravacitinibu pozorováno významné zlepšení oproti placebo ve skóre PCS (upravený průměrný rozdíl (95% CI) od výchozí hodnoty: 2,3 (1,3; 3,4),  $p < 0,0001$  ve studii POETYK PsA-1, a 2,0 (1,0; 3,1),  $p = 0,0002$  ve studii POETYK PsA-2). Zlepšení v obou studiích přetrvávalo až do 52. týdne.

#### 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). V klinických studiích bylo 1312 pacientů s psoriatickou artritidou léčeno deukravacitinibem, z nich bylo 171 pacientů ve věku 65 let nebo starších a 22 pacientů ve věku 75 let nebo starších. 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 ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy (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 ( $AUC_{[INF]}$ ) 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.

### *Vylučování do mateřského mléka*

Po podání jednorázové perorální dávky 9 mg deukravacitinibu osmi zdravým kojícím ženám byla detekována přítomnost deukravacitinibu a jeho hlavního metabolitu BMT-153261 v mateřském mléce. Maximálních koncentrací v mateřském mléce bylo dosaženo rychle, přičemž medián hodnot  $T_{max}$  činil přibližně 1 hodinu pro deukravacitinib a 6 hodin pro BMT-153261. Odhadované poměry koncentrací v mateřském mléce a plazmě byly u deukravacitinibu 1,5 pro  $C_{max}$  a 3,2 pro AUC; u BMT-153261 byly tyto poměry vyšší (poměr pro  $C_{max}$ : 13; poměr pro AUC: 16). Do 24 hodin po podání dávky bylo do mateřského mléka vyloučeno 93 % deukravacitinibu a 80 % BMT-153261. Kojení nemělo žádný nebo pouze minimální vliv na plazmatickou expozici deukravacitinibu.

## 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-oxidací 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.

Efektivní poločas deukravacitinibu 6 mg u zdravých dospělých je přibližně 10 hodin s celkovou clearance 15,3 l/h (CV 27 %). Z populačních farmakokinetických analýz vyplývá, že efektivní poločas deukravacitinibu je u pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou podobný jako u zdravých dospělých a pohybuje se v rozmezí 10 až 11 hodin. Clearance deukravacitinibu je u pacientů s psoriázou podobná jako u zdravých dospělých. Clearance deukravacitinibu je u pacientů s psoriatickou artritidou ve srovnání se zdravými dospělými mírně nižší (o 29 %). 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 až o 31 % u pacientů ve věku 65–74 let [ $n = 87$  z 1 387 (6,3 %) u psoriázy a  $n = 155$  z 1 325 (11,7 %) u psoriatické artritidy] a až o 53 % u pacientů ve věku 75–84 let [ $n = 13$  z 1 387 (0,94 %) u psoriázy a  $n = 23$  z 1 325 (1,7 %) u psoriatické artritidy]. Data o expozici u pacientů ve věku  $\geq 85$  let jsou omezená.

### *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 až 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 až o 37,4 % ( $C_{\max,ss}$ ) a až o 26,6 % ( $C_{\text{avg},ss}$ ). Předpokládá se, že u pacientů s vyšší tělesnou hmotností (> 90 kg) je geometrický průměr expozice deukravacitinibu v ustáleném stavu nižší až o 24,8 % ( $C_{\max,ss}$ ) a až 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 potkanech 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 7násobku 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 33násobku 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 6násobku RHD.

### Vývojová a reprodukční toxicita

Deukravacitinib neměl žádné účinky na časný embryonální vývoj ani na fertilitu potkaních samců a samic při expozici (AUC) až do přibližně 178násobku, resp. 136násobku RHD.

Deukravacitinib nebyl embryoletální ani teratogenní při expozici matek (AUC) až do přibližně 211násobku RHD u potkanů nebo 72/16násobku (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 87násobku 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  
Hydrát koloidního oxidu křemičitého  
Magnesium-stearát

#### 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**

Duben 2026

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