

SOTYKTU

▼ MR (F)

Bristol-Myers Squibb

Filmdragerad tablett 6 mg

(Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, 8 mm i diameter, märkt på den ena sidan med "BMS 895" och "6 mg" fördelat på två rader, ingen märkning på den andra sidan.)

Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Deukravacitinib

ATC-kod:

L04AF07

Läkemedel från Bristol-Myers Squibb omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast för patienter som fått otillräcklig effekt av konventionell och biologisk systemisk behandling, eller där detta inte är lämpligt.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-07-03

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

SOTYKTU är indicerat för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som behöver systemisk behandling.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll. Kliniska relevanta aktiva infektioner (t.ex. aktiv tuberkulos, se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Behandling ska initieras under vägledning och överinseende av en läkare som har erfarenhet av att diagnostisera och behandla psoriasis.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 6 mg peroralt en gång dagligen.

Om patienten inte uppvisar några tecken på terapeutisk nytta efter 24 veckor bör behandlingsavbrott övervägas. Patientens svar på behandlingen ska utvärderas regelbundet.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt Farmakokinetik). Klinisk erfarenhet från patienter ≥ 75 år är mycket begränsad och deukravacitinib ska användas med försiktighet i den här patientgruppen.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som får dialys (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Deukravacitinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för deukravacitinib för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För oral användning.

Tabletterna kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela och inte krossas, delas eller tuggas.

Varningar och försiktighet

Infektioner

Deukravacitinib kan öka risken för infektioner (se avsnitt Biverkningar).

Behandling med deukravacitinib ska inte inledas hos patienter med klinisk relevant aktiv infektion förrän infektionen har läkt ut eller behandlats adekvat (se avsnitt Kontraindikationer). Försiktighet ska iakttas när användning av deukravacitinib övervägs hos patienter med kronisk infektion eller en anamnes av återkommande infektioner.

Patienter som behandlas med deukravacitinib ska instrueras att uppsöka läkare om tecken eller symtom som tyder på infektion uppstår. Om patienten utvecklar en klinisk relevant infektion eller inte svarar på standardbehandling ska patienten övervakas noggrant och deukravacitinib ska inte ges förrän infektionen har läkt ut.

Utvärdering före behandling avseende tuberkulos

Innan behandling med deukravacitinib påbörjas ska patienterna utvärderas med avseende på tuberkulosinfektion. Deukravacitinib ska inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt Kontraindikationer). Behandling mot latent tuberkulos ska sättas in innan deukravacitinib administreras. Behandling mot tuberkulos ska övervägas innan deukravacitinib påbörjas hos patienter med latent eller aktiv tuberkulos i anamnesen för vilka adekvat behandling inte kan bekräftas. Patienter som får deukravacitinib ska övervakas med avseende på tecken och symtom på aktiv tuberkulos.

Maligniteter

Maligniteter, inklusive lymfom och icke-melanom hudcancer (NMSC), har observerats i kliniska studier av deukravacitinib.

Det är inte känt huruvida hämning av tyrosinkinasa 2 (TYK2) kan vara kopplad till biverkningarna av januskinas (JAK)-hämning. I en stor randomiserad aktiv kontrollerad studie av en JAK-hämmare hos patienter med reumatoid artrit (RA) som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och NMSC, med en JAK-hämmare jämfört med hämmare av tumörnekrosfaktor (TNF).

Begränsade kliniska data finns tillgängliga för att bedöma det potentiella sambandet mellan exponering för deukravacitinib och utveckling av maligniteter. Långsiktiga säkerhetsutvärderingar pågår. Riskerna och fördelarna med behandling med deukravacitinib ska övervägas innan behandling startas på patienter.

Allvarliga kardiovaskulära biverkningar (MACE), djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE)

Det är inte känt huruvida hämning av TYK2 kan vara kopplad till biverkningarna av JAK-hämning. I en stor randomiserad aktiv kontrollerad studie av en JAK-hämmare hos RA-patienter som var 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulär död, icke-dödlig myokardinfarkt och icke-dödlig stroke samt en dosberoende högre frekvens av venös tromboembolism inklusive DVT och LE med en JAK-hämmare jämfört med TNF-hämmare.

Någon ökad risk för MACE, DVT och LE observerades inte i kliniska prövningar med deukravacitinib. Långsiktiga säkerhetsutvärderingar pågår. Riskerna och fördelarna med behandling med deukravacitinib ska övervägas innan behandling påbörjas.

Immuniseringar

Innan behandling med deukravacitinib påbörjas bör alla för åldern lämpliga vaccinationer övervägas enligt gällande vaccinationsriktlinjer. Levande vacciner ska undvikas till patienter som behandlas med deukravacitinib. Svaret på levande eller icke-levande vacciner har inte utvärderats.

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Kliniska studier indikerar att deukravacitinib inte har kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner vid samtidig administrering med följande andra läkemedel och därför krävs inga dosjusteringar.

Deukravacitinibs effekt på andra läkemedel

Deukravacitinib påverkar inte på ett betydande sätt plasmaexponeringen för rosuvastatin (BCRP- och OATP-substrat), metotrexat (substrat för BCRP och njurtransportörer), mykofenolatmofetil (MMF) (CES1- och CES2-substrat) eller för orala preventivmedel (noretisteronacetat och etinylestradiol).

Andra läkemedels effekt på deukravacitinib

Läkemedel som är hämmare eller inducerare av CYP-enzym eller transportörer som ciklosporin (dubbel hämmare av P-gp/bröstcancerresistensprotein [BCRP]), fluvoxamin (stark CYP 1A2-hämmare), ritonavir (måttlig CYP 1A2-inducerare), diflunisal (UGT 1A9-hämmare), pyrimetamin (OCT1-hämmare), famotidin (H₂-receptorantagonist) eller rabeprazol (protonpumpshämmare) påverkar inte på ett betydande sätt deukravacitinibexponeringen i plasma (se avsnitt Farmakokinetik).

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av deukravacitinib hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av deukravacitinib under graviditet.

Amning

Det är okänt om deukravacitinib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga djurdata har visat att deukravacitinib utsöndras i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med deukravacitinib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Deukravacitinibs effekt på mänsklig fertilitet har inte utvärderats. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga fertilitetseffekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Deukravacitinib har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen är övre luftvägsinfektioner (18,9 %), oftast nasofaryngit. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för deukravacitinib var likartad och i överensstämmelse med tidigare erfarenhet.

Tabell över biverkningar

Följande lista över biverkningar för deukravacitinib är från kliniska prövningar vid plackpsoriasis (tabell 1). Biverkningarna presenteras efter organklass och frekvens enligt MedDRA-systemet.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Lista över biverkningar

Organklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektioner ^a
	Vanliga	Herpes simplexinfektioner ^b
	Mindre vanliga	Herpes zoster
Magtarmkanalen	Vanliga	Munsår ^c
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Akneiformutslag ^d Follikulit
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas i blod

^aÖvre luftvägsinfektioner innefattar nasofaryngit, infektion i övre luftvägar, virusinfektion i övre luftvägar, faryngit, bihåleinflammation, akut bihåleinflammation, rinit, tonsillit, peritonsillär abscess, laryngit, trakeit och rinotrakeit.

^bHerpes simplexinfektioner innefattar oral herpes, herpes simplex, genital herpes och herpesvirusinfektion.

^cMunsår innefattar aftöst sår, sårbildning i munnen, tungsår och stomatit.

^dAkneiformutslag innefattar akne, akneiform dermatit, hudutslag, rosacea, pustler, pustulösa utslag och papler.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2 (se avsnitt Farmakodynamik) förekom infektioner hos 29,1 % av patienterna i deukravacitinibgruppen (116,0 händelser per 100 personår) jämfört med hos 21,5 % av patienterna i placebogruppen (83,7 händelser per 100 personår) under de första 16 veckorna. Majoriteten av infektionerna var icke-allvarliga och milda till måttliga i svårighetsgrad och ledde inte till att deukravacitinib sattes ut. Incidensen av allvarliga infektioner i deukravacitinibgruppen var 0,6 % (2,0 händelser per 100 personår) och 0,5 % (1,6 händelser per 100 personår) i placebogruppen.

Andelen infektioner i deukravacitinibgruppen ökade inte fram till vecka 52 (95,4 händelser per 100 personår). Frekvensen av allvarliga infektioner i deukravacitinibgruppen ökade inte fram till vecka 52 (1,7 händelser per 100 personår).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Överdoser

Deukravacitinib har administrerats till friska försökspersoner som engångsdoser på upp till 40 mg (> 6 gånger den rekommenderade dosen till människa på 6 mg/dag) och i upprepade doser på upp till 24 mg/dag (12 mg två gånger dagligen) i 14 dagar utan dosbegränsande toxicitet.

Vid överdosering rekommenderas att patienten övervakas med avseende på tecken och symtom på biverkningar, och att lämplig symtomatisk behandling sätts in omedelbart. Dialys eliminerar inte avsevärt deukravacitinib från den systemiska cirkulationen (se avsnitt Farmakokinetik).

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Deukravacitinib hämmar selektivt enzymet TYK2 (TYK2 tillhör JAK-familjen). Deukravacitinib binder till den regulatoriska domänen av TYK2, vilket stabiliserar en hämmande interaktion mellan enzymets regulatoriska och katalytiska domäner. Detta resulterar i allosterisk hämning av den receptormedierade aktiveringen av TYK2 och dess nedströmsfunktioner i celler. TYK2 förmedlar signalering av interleukin-23 (IL-23), interleukin-12 (IL-12) och typ I-interferoner (IFN), vilka är naturligt förekommande cytokiner som är inblandade i det inflammatoriska svaret och immunsvaret. Deukravacitinib hämmar frisättningen av proinflammatoriska cytokiner och kemokiner.

Farmakodynamisk effekt

Hos patienter med psoriasis minskade deukravacitinib det psoriasisassocierade genuttrycket i psoriasis hud, vilket inkluderade minskningar av IL-23-vägen och de typ I IFN-vägsreglerade generna. Deukravacitinib minskade IL-17A, IL-19 och β -defensin med 47-50 %, 72 % respektive 81-84 % efter behandling i 16 veckor en gång dagligen.

Klinisk effekt och säkerhet

Deukravacitinibs effekt och säkerhet har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebo- och apremilastkontrollerade kliniska multicenterstudier (POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2) på patienter som var minst 18 år med måttlig till svår plackpsoriasis och som lämpade sig för systemisk behandling eller ljusterapi. Patienterna hade en utsatt kroppsyta (BSA) på ≥ 10 %, ett Psoriasis Area och Severity Index (PASI)-värde på ≥ 12 och en sPGA (static Physician's Global Assessment) på ≥ 3 (måttlig eller svår) på en 5-gradig skala för total sjukdomssvårighet.

I POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2 utvärderades totalt 1 686 patienter, varav 843 randomiserade till deukravacitinib 6 mg en gång dagligen, 422 till apremilast 30 mg två gånger dagligen och 421 till placebo.

I båda studierna bytte patienterna som fick placebo till deukravacitinib vid vecka 16, vilket fortsatte fram till vecka 52. Patienterna som hade randomiserats till apremilast och inte uppnått ett svar på PASI 50 (POETYK PSO-1) eller PASI 75 (POETYK PSO-2) vid vecka 24 fick byta till deukravacitinib och fortsatte med deukravacitinib fram till vecka 52. I POETYK PSO-1 fortsatte patienterna som hade randomiserats till

deukravacitinib behandlingen fram till vecka 52. I POETYK PSO-2 om-randomiserades deukravacitinibbehandlade patienter som uppnådde PASI 75 vid vecka 24 1:1 till att fortsätta med deukravacitinib (underhållsbehandling) eller att byta till placebo (utsättning).

Sjukdomskaraktiska vid baslinjen var konsekventa för studiepopulationerna i båda studierna: majoriteten av patienterna var män (67 %), medelåldern var cirka 47 år och majoriteten av patienterna var mellan 40 och 64 år. 10 % av patienterna var ≥ 65 år. Dtn totala medianvärdet för PASI var 18,7 och median-BSA var 20 %. sPGA-värdet vid baslinjen var 3 (måttlig) hos 79,8 % av patienterna och 4 (svår) hos 20,2 %. Medianpoängen för DLQI (Dermatology Life Quality Index) var 11. Totalt 18,4 % av studiepatienterna hade en anamnes av psoriasisartrit.

För båda studierna gällde följande: 40 % av patienterna hade fått ljusterapi tidigare, 42,4 % hade inte fått någon systemisk behandling (inklusive biologisk och/eller icke-biologisk behandling) tidigare, 41 % hade fått icke-biologisk systemisk behandling tidigare och 34,8 % hade fått biologisk behandling tidigare (16,1 % TNF-, 4,9 % IL-12/23-, 16,6 % IL-17- och 4,4 % IL-23-hämmare).

De co-primära effektmåten i de två studierna var andelen patienter som uppnådde 1) minst 75 % förbättring av PASI-värdet (PASI 75) från baslinjen och 2) en sPGA-poäng motsvarande utläkt eller nästan utläkt (0 eller 1) vecka 16 jämfört med placebo.

I studien POETYK PSO-1 uppnåddes PASI 75 med deukravacitinib hos 58,4 %, med apremilast hos 35,1 % och med placebo hos 12,7 % av patienterna vecka 16. En poäng för Static Physician's Global Assessment (sPGA) motsvarande utläkt eller nästan utläkt vecka 16 uppnåddes hos 53,6 %, 32,1 % respektive 7,2 % av patienterna i deukravacitinib-, apremilast- och placebogrupperna. För dessa co-primära effektmått påvisades överlägsenhet för deukravacitinib jämfört med placebo. Samstämmiga resultat observerades i studien POETYK PSO-2.

Tabell 2 visar de huvudsakliga effektresultaten för de co-primära och övriga effektmåten.

Tabell 2: Huvudsakliga effektresultat för vuxna med plackpsoriasis

Effektmått	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitini b (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	Deukravacitini b (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	Placebo (N = 255) n (%)
sPGA 0/1						
Vecka 16	178 (53,6)	54 (32,1) ^d	12 (7,2) ^{a, d}	253 (49,5)	86 (33,9) ^d	22 (8,6) ^{a, d}
Vecka 24	195 (58,7)	52 (31,0) ^d	-	251 (49,8) ^b	75 (29,5) ^d	-
sPGA 0						
Vecka 16	58 (17,5)	8 (4,8) ^d	1 (0,6) ^d	80 (15,7)	16 (6,3) ^e	3 (1,2) ^d
PASI 75						
Vecka 16	194 (58,4)	59 (35,1) ^d	21 (12,7) ^{a, d}	271 (53,0)	101 (39,8) ^e	24 (9,4) ^{a, d}
Vecka 24	230 (69,3)	64 (38,1) ^d	-	296 (58,7) ^b	96 (37,8) ^d	-
PASI 90						
Vecka 16	118 (35,5)	33 (19,6) ^e	7 (4,2) ^d	138 (27,0)	46 (18,1) ^f	7 (2,7) ^d

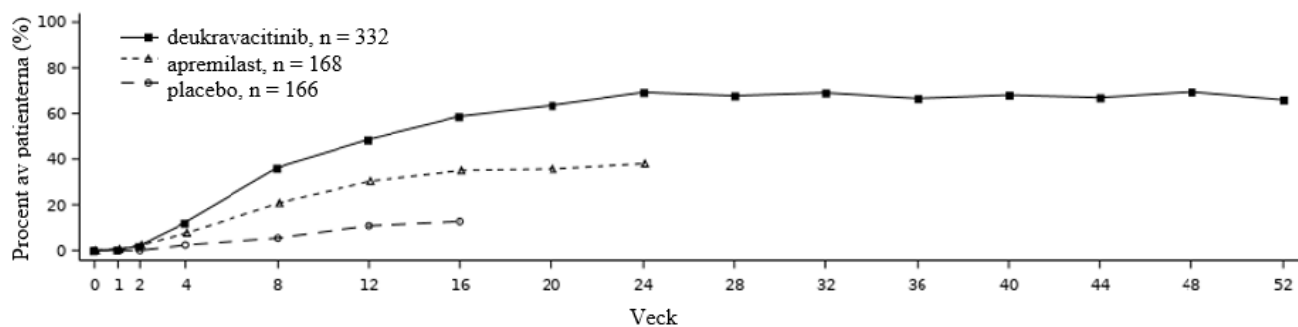
	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
Effektmått	Deukravacitini b (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	Deukravacitini b (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	Placebo (N = 255) n (%)
Vecka 24	140 (42,2)	37 (22,0) ^d	-	164 (32,5) ^b	50 (19,7) ^d	-
PASI 100						
Vecka 16	47 (14,2)	5 (3,0) ^d	1 (0,6) ^d	52 (10,2)	11 (4,3) ^f	3 (1,2) ^d
Skalpspecifik PGA 0/1 ^c	(N = 209)	(N = 110)	(N = 121)	(N = 305)	(N = 166)	(N = 173)
Vecka 16	147 (70,3)	43 (39,1) ^d	21 (17,4) ^d	182 (59,7)	61 (36,7) ^d	30 (17,3) ^d
NRI (non-responder imputation) användes, patienter som avbröt behandlingen eller studien innan effektmåttet analyserades eller som saknade data räknades som icke-svarare.						
^a Co-primärt effektmått för jämförelse av deukravacitinib och placebo.						
^b N = 504 står för missade bedömningar på grund av Covid-19-pandemin.						
^c Innefattar patienter med en skalpspecifik PGA-baslinjepoäng på ≥ 3.						
^d p ≤ 0,0001 för jämförelse mellan deukravacitinib och placebo eller deukravacitinib och apremilast.						
^e p < 0,001 för jämförelse mellan deukravacitinib och apremilast.						
^f p < 0,01 för jämförelse mellan deukravacitinib och apremilast.						

Vid undersökning av ålder, kön, ras, kroppsvikt, sjukdomslängd, sjukdomssvårighet vid baslinjen och tidigare behandling med biologiska eller icke-biologiska läkemedel identifierades inga skillnader i svar på deukravacitinib bland dessa subgrupper.

Svar över tid

Deukravacitinib uppvisade en snabbt insättande effekt med maximalt PASI 75-svar vid vecka 24 (POETYK PSO-1 och PSO-2), vilket bibehölls fram till vecka 52 (POETYK PSO-1) (se figur 1).

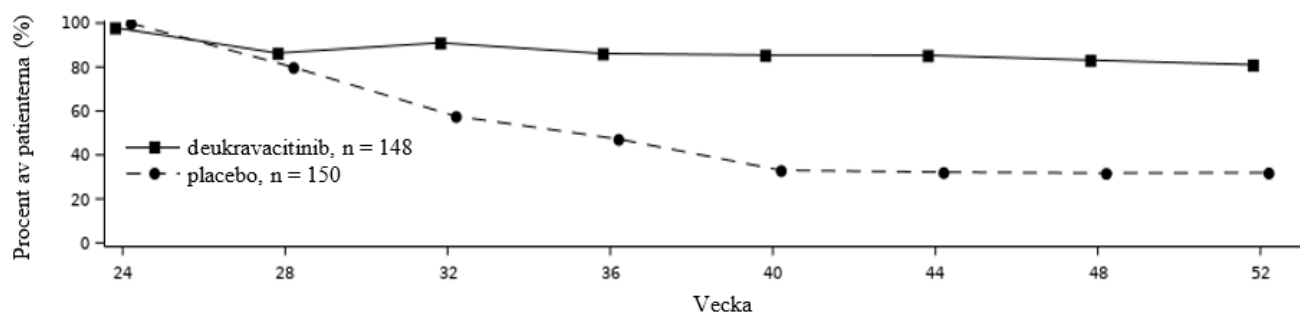
Figur 1: PASI 75-svar (NRI) fram till vecka 52 efter besök i POETYK PSO-1



Bibehållande och varaktighet av svar

I POETYK PSO-2 om-randomiserades patienterna som ursprungligen hade randomiserats till deukravacitinib och uppnått ett PASI 75-svar vecka 24 till att fortsätta behandlingen med deukravacitinib eller få placebo. Syftet med detta var att utvärdera bibehållande och varaktighet av effekten. För patienter med svar vecka 24 som om-randomiserades till placebo var mediantiden till förlust av PASI 75-svar cirka 12 veckor. Figur 2 visar PASI 75-svaren i de två grupperna vecka 24-52.

Figur 2: PASI 75-svar (NRI) efter rerandomisering vecka 24 i POETYK PSO-2



Patientrapporterade utfall

Signifikant större förbättringar av den hälsorelaterade livskvaliteten, uppmätt med DLQI (Dermatology Life Quality Index), och av de patientrapporterade psoriasisymtomen (klåda, smärta, värk, sveda och hudstramhet) och psoriasistecknen (hudtorrhet, sprickor, fjällning, rodnad och blödning), uppmätt med PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary), observerades hos de deukravacitinibbehandlade patienterna jämfört med placebo vecka 16 och jämfört med apremilast vecka 16 och vecka 24. Förbättringen av svaren hos patienterna som fick kontinuerlig deukravacitinibbehandling bibehölls fram till vecka 52 i POETYK PSO-1.

Tabell 3: Patientrapporterade utfallsmått i POETYK PSO-1 och POETYK PSO-2

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitini b	Apremilast	Placebo	Deukravacitini b	Apremilast	Placebo
DLQI Patienter som uppnådde 0 eller 1 (NRI)*	N = 322	N = 161	N = 160	N = 495	N = 247	N = 246
Vecka 16, n (%)	132 (41,0)	46 (28,6) ^a	17 (10,6) ^b	186 (37,6)	57 (23,1) ^b	24 (9,8) ^b
Vecka 24, n (%)	155 (48,1)	39 (24,2) ^b	-	205 (41,4)	53 (21,5) ^b	-
PSSD-symtom poäng Förändring från baslinjen (mBOCF)**	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Vecka 16, medel (SE)	-26,7 (1,8)	-17,8 (2,2) ^b	-3,6 (2,1) ^b	-28,3 (1,1)	-21,1 (1,4) ^b	-4,7 (1,4) ^b
Vecka 24, medel (SE)	-31,9 (2,0)	-20,7 (2,4) ^b	-	-29,1 (1,1)	-21,4 (1,5) ^b	-
PSSD-teckenp oäng Förändring från baslinjen (mBOCF)*	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
Vecka 16, medel (SE)	-28,9 (1,8)	-20,0 (2,2) ^b	-5,3 (2,1) ^a	-31,9 (1)	-23,8 (1,4) ^b	-7,1 (1,4) ^b

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deukravacitini b	Apremilast	Placebo	Deukravacitini b	Apremilast	Placebo
Vecka 24, medel (SE)	-33,8 (2,0)	-22,5 (2,4) ^b	-	-32,4 (1,1)	-24,2 (1,5) ^b	-
<p>*Patienter med baslinjepoäng ≥ 2</p> <p>**Justerad medelförändring, mBOCF - modifierad baslinjeobservation överförd, standardfel (SE).</p> <p>^ap < 0,01 för jämförelse mellan deukravacitinib och placebo eller deukravacitinib och apremilast.</p> <p>^bp < 0,0001 för jämförelse mellan deukravacitinib och placebo eller deukravacitinib och apremilast.</p>						

Äldre

Av de 1 519 patienterna med plackpsoriasis som behandlades med deukravacitinib i kliniska studier var 152 patienter 65 år eller äldre, inklusive 21 patienter som var 75 år eller äldre (se avsnitt Dosering). Inga övergripande skillnader i exponering, säkerhet eller effekt observerades mellan de äldre och yngre patienterna som fick deukravacitinib.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för SOTYKTU för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av psoriasis (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Deukravacitinib uppvisade nästan fullständig oral absorption, dosrelaterad ökning av exponeringen och ingen tydlig tidsberoende farmakokinetik.

Absorption

Efter oral administrering av tabletter uppvisade deukravacitinib snabb och nästan fullständig absorption. Median- T_{max} varierade från 2 till 3 timmar och den absoluta orala biotillgängligheten var 99 % hos friska frivilliga. Måttlig ackumulering (< 1,4 gånger vid steady state) observerades efter dosering en gång dagligen.

Mat

Deukravacitinib kan administreras utan hänsyn till mat eller modulatorer av pH-värdet i magsäcken (H₂-receptorblockerare och protonpumpshämmare). Samtidig administrering av mat eller modulatorer av pH-värdet i magsäcken påverkade inte den totala exponeringen ($AUC_{[INF]}$) för deukravacitinib.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är 140 l, vilket är större än totalt kroppsvatten [42 l] och indikerar extravaskulär distribution. Deukravacitinib binds till 81,6 % till humana plasmaproteiner, främst till humant serumalbumin.

Deukravacitinib distribueras likvärdigt mellan plasma- och röda blodkroppskomponenter med ett blod till plasma-koncentrationsförhållande på 1,26.

Metabolism

Hos människor metaboliseras deukravacitinib via fyra primära metabola vägar: N-demetylering vid triazoldelen av cytokrom P-450 (CYP) 1A2 så att huvudmetaboliten BMT-153261 bildas, cyklopropylkarboxamidhydrolys av karboxylesteras 2 (CES2) så att huvudmetaboliten BMT-158170 bildas, N-glukuronidering av uridinglukuronyltransferas (UGT) så att BMT-334616 bildas och monooxidation av CYP 2B6/2D6 vid den deutererade metylgruppen så att M11 bildas.

Vid steady state är deukravacitinib den huvudsakliga cirkulerande komponenten och utgör 49 % av de uppmätta relaterade molekylerna. Två huvudsakliga cirkulerande metaboliter, BMT-153261 och BMT-158170, identifierades, vilka båda har halveringstider som är jämförbara med moderdeukravacitinibs. BMT-153261 har jämförbar styrka som modermolekylen och BMT-158170 är inte farmakologiskt aktiv. Den cirkulerande exponeringen för BMT-153261 är mycket lägre än modermolekylen. Därför tillskrivs den dominerande farmakologiska aktiviteten till modermolekylen deukravacitinib.

Dessutom identifierades inga metaboliter som är unika för människa och inga långlivade cirkulatoriska metaboliter.

Eliminering

Deukravacitinib elimineras via flera vägar, inklusive metabolism i fas I och II, tillsammans med direkt eliminering via njurarna och feces. Inget enskilt enzym bidrog till mer än 26 % av totala clearance. Deukravacitinib metaboliseras i stor utsträckning, och 59 % av den oralt administrerade [¹⁴C]-deukravacitinibdosen elimineras som metaboliter i urin (37 % av dosen) och feces (22 % av dosen). Oförändrat deukravacitinib i urin och feces representerade 13 % respektive 26 % av dosen.

Den terminala elimineringshalveringstiden för deukravacitinib 6 mg hos friska vuxna människor är 10 timmar, med en total clearance på 15,3 l/tim (CV 27 %). Deukravacitinib är ett substrat för effluxtransportörer, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP) samt upptagstransportör OCT1. På grund av den höga passiva permeabiliteten, den höga orala biotillgängligheten och den låga affiniteten för dessa transportörer bidrar de minimalt till deukravacitinibs farmakokinetik.

Deukravacitinib är inte ett substrat för transportörerna OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 och MATE2K.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för engångsdoser av deukravacitinib administrerade som tablett var linjär över dosintervallet 3 mg till 36 mg.

Interaktioner

Deukravacitinibs effekt på andra läkemedel

In vitro-studier har inte gett några bevis för att deukravacitinib och dess huvudsakliga cirkulerande metaboliter, vid kliniskt relevant exponering, hämmar huvudsakliga CYP (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), UGT (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7), CES2 eller läkemedelstransportörer (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 och MATE2K). Dessutom inducerar inte deukravacitinib CYP 1A2, 2B6 eller 3A4 (se avsnitt Interaktioner).

Särskilda populationer

Äldre

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen var den genomsnittliga steady state-exponeringen ($C_{avg,ss}$) för deukravacitinib högre, 31 % hos patienter i åldern 65–74 år [$n = 87$ av 1 387 (6,3 %)] och 53 % hos patienter i åldern 75–84 år [$n = 13$ av 1 387 (0,94 %)]. Exponeringen hos patienter på ≥ 85 år är inte tillgängliga.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har ingen kliniskt betydelsefull effekt på exponeringen för deukravacitinib (se avsnitt Dosering) baserat på en dedicerad studie där den uppskattade glomerulära filtrationshastigheten (eGFR) fastställdes med en modifiering av kosten i ekvationen för njursjukdom (MDRD). Jämfört med gruppen med normal njurfunktion förändrades deukravacitinibs C_{max} med upp till 15 %, och $AUC_{[INF]}$ ökade med upp till 48 % i grupperna med nedsatt njurfunktion (lätt (eGFR: ≥ 60 till < 90 ml/min), måttlig (eGFR: ≥ 30 till < 60 ml/min), svår (eGFR: < 30 ml/min) och ESRD (eGFR: < 15 ml/min)). Jämfört med gruppen med normal njurfunktion ökade BMT-153261:s C_{max} med upp till 34 %, och $AUC_{[INF]}$ ökade med upp till 84 % i grupperna med nedsatt njurfunktion.

Dialys eliminerar inte avsevärt deukravacitinib från den systemiska cirkulationen (5,4 % av dosen elimineras per dialys).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Lätt (Child-Pugh-klass A) och måttligt (Child-Pugh-klass B) nedsatt leverfunktion har ingen kliniskt betydelsefull effekt på deukravacitinibexponeringen (se avsnitt Dosering). Jämfört med gruppen med normal leverfunktion ökade deukravacitinibs totala C_{max} och $AUC_{[INF]}$ i gruppen med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion med upp till 10 % respektive 40 %, medan deukravacitinibs obundna C_{max} och $AUC_{[INF]}$ ökade med upp till 26 % respektive 60 %. Hos vuxna med gravt (Child-Pugh-klass C) nedsatt leverfunktion var deukravacitinibs totala C_{max} jämförbart, och dess totala AUC var 43 % högre jämfört med hos matchade friska vuxna. Hos dessa vuxna ökade obundna C_{max} och $AUC_{[INF]}$ med 62 % respektive 131 %. Deukravacitinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

$AUC_{(0-T)}$ för BMT-153261 minskade med 19 %, 53 % och 76 % hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion, medan C_{max} för BMT-153261 minskade med 25 %, 59 % och 79 % hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt leverfunktion.

Kön

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering förväntas kvinnor ha cirka 30 % högre genomsnittlig steady state-exponering ($C_{max,ss}$ och $C_{avg,ss}$) för deukravacitinib jämfört med män.

Kroppsvikt

Baserat på populationsfarmakokinetisk modellering och simulering förväntas patienter med lägre kroppsvikt (< 60 kg) ha en högre geometrisk genomsnittlig steady state-exponering för deukravacitinib på 37,4 % ($C_{max,ss}$) och 24,8 % ($C_{avg,ss}$). Patienter med högre kroppsvikt (> 90 kg) förväntas ha en lägre geometrisk genomsnittlig steady state-exponering för deukravacitinib på 24,8 % ($C_{max,ss}$) och 19,6 % ($C_{avg,ss}$) (jämfört med patienter med en kroppsvikt på 60–90 kg).

Endogena faktorer

Ras och etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på deukravacitinibexponeringen.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Allmäntoxicitet

I en studie av kronisk toxicitet på råttor observerades minskningar av lymfocytantalet, benmärgscellulariteten och den lymfoida cellulariteten i immunsystemets vävnader vid en exponering (AUC) vid lägsta observerade effektnivå (LOEL) på cirka 9 gånger den rekommenderade dosen till människa. Dessa effekter förknippades inte med kliniska tecken på immunsuppression (t.ex. infektioner). Minskningarna av trombocytantalet och massparametrarna för röda blodkroppar observerades vid en exponering (AUC) vid en LOEL på cirka 42 gånger den rekommenderade dosen till människa. I en studie av kronisk toxicitet på apor observerades kliniska och mikroskopiska hudförändringar och minskade massparametrar för röda blodkroppar vid en exponering (AUC) vid en LOEL på cirka 7 gånger den rekommenderade dosen till människa.

Utvecklings- och reproduktionstoxicitet

Deukravacitinib hade inga effekter på fertiliteten eller den tidiga embryonala utvecklingen hos han- och honråttor vid en exponering (AUC) på upp till cirka 247 respektive 171 gånger den rekommenderade dosen till människa.

Deukravacitinib var varken embryoletalt eller teratogent vid en modersexponering (AUC) på upp till cirka 266 gånger den rekommenderade dosen till människa hos råttor, eller 91/20 (totalt/fritt) gånger den rekommenderade dosen till människa hos kaniner.

I en studie av pre- och postnatal utveckling på råttor noterades tillfälligt lägre kroppsvikt hos ungarna under perioden före avvänjning vid en modersexponering (AUC) på cirka 110 gånger den rekommenderade dosen till människa. Den effekten gick tillbaka helt under perioden efter avvänjning.

Efter administrering av radioaktivt märkt deukravacitinib till lakterande råttor fanns deukravacitinib och/eller dess metaboliter i mjölken med mjölk till plasma-koncentrationsförhållanden på 2,7 till 30,9.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg deukravacitinib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 44 mg laktos (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosacetatsuccinat
Vattenfri laktos

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid
Magnesiumstearat

Filmdragering

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Deukravacitinib

Miljörisk: Användning av deukravacitinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Deukravacitinib är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Deukravacitinib har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.00137 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 10 kg (forecasted sales of less than 10 kg five years after launch)

R = 0 % removal rate as a conservative estimate

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default)¹

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default)¹

Excretion (metabolism)

In a human biotransformation study, metabolism was the major route of elimination for deucravacitinib, with 59.3% of the dose being eliminated as metabolites². No removal is used as a worst case scenario for the PEC calculation above.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Activated sludge (OECD 209)³

EC₁₀/EC₅₀ > 1000 mg/L (highest dose tested)

NOEC = 1000 mg/L

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201)⁴

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 5 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.3 mg/L

Crustacean (*Daphnia magna*)

Chronic Toxicity (OECD 211)⁵

NOEC 21 days (survival) = 9.8 mg/L

NOEC 21 days (growth/reproduction) = 3.1 mg/L

Fish (Fathead Minnow; *Pimephales promelas*)

Chronic Toxicity (OECD 210)⁶

NOEC 32 days/28 days post hatch (hatching success/percent live and normal larvae/survival/growth) = 0.92 mg/L (highest dose tested)

The PNEC for aquatic organisms is based on the lowest NOEC of 0.92 mg/L, noted in the fish chronic toxicity study. An assessment factor of 10 is applied to the ecotoxicity base set of three chronic studies.

$PNEC_{\text{aquatic}} = (0.92 \text{ mg/L})/10 = (920 \text{ }\mu\text{g/L})/10 = 92 \text{ }\mu\text{g/L}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

$PEC/PNEC_{\text{aquatic}} = 0.00137 \text{ }\mu\text{g/L} / 92 \text{ }\mu\text{g/L} = 1.49 \times 10^{-5}$. $PEC/PNEC_{\text{aquatic}} < 0.1$ which justifies the phrase "Use of deucravacitinib has been considered to result in insignificant environmental risk"

Degradation

Biotic degradation

Ready Degradability (OECD 301B)⁷:

-0.10% biodegradation over 28 days; not readily biodegradable

Simulation Studies (OECD 308)⁸:

The rate and route of transformation for deucravacitinib was studied in two United States aquatic sediment systems: Taunton River and Weweantic River water/sediment test systems. They were significantly different based on the texture and percentage organic carbon of the sediment. Sediment samples were extracted up to two times each with 4/1 acetonitrile/0.005 M potassium carbonate in purified reagent water (v/v) and 4/1 acetonitrile/0.1 M hydrochloric acid in purified reagent water (v/v), respectively, and analyzed by LSC for recovery of radioactivity and by HPLC-RAM for determination and profiling of major transformation products $\geq 10\%$ applied radioactivity (% AR) or $\geq 5\%$ AR at two consecutive sampling intervals. The post-extracted sediment samples were combusted and analyzed by LSC for determination of

non-extractable residues. The volatile trapping solutions were analyzed by LSC for determination of $^{14}\text{CO}_2$ and volatile organics. In both aerobic sediment systems deucravacitinib declined in the water phase over time (< 2% of initial concentration on day 99) and increased in the sediment phase (50.7-62.4% of initial radioactivity on day 99). Individual transformation products did not exceed 10 % of applied radioactivity in both systems. Negligible (<0.5%) ultimate biodegradation was observed in both test systems. No radioactivity above the limit of quantification (LOQ) was observed as volatile organic compounds. Average material balance ranged from 94.1 to 104% over the course of the study for both the Taunton River and Weweantic River test systems. Non-extractable residues (NER) increased over the course of the incubation period. At the end of the study, the average non-extractable residues in the test systems represented 42.4 and 27.7% AR for the Taunton River and Weweantic River test systems, respectively. Since >10% AR was recovered in the non-extractable residues, additional characterization was performed by soxhlet extraction and organic matter fractionation (OMF). Additional extractions with polar (dichloromethane) and non-polar (chloroform) solvents removed negligible residues for both test systems. The majority of NER observed from OMF were found in the humin fraction for both test systems. The half-life (DT_{50}) of deucravacitinib in water layer at 12°C for Taunton River and Weweantic River sediment systems was 14 and 14.8 days, respectively. The total system half-life (DT_{50}) of deucravacitinib at 12°C for Taunton River and Weweantic River sediment systems was 211 and 330 days, respectively.

Based on the OECD 301B study, deucravacitinib is not readily biodegradable. Based on the DT_{50} s determined in the OECD 308 study and the 2012 FASS guidance for pharmaceutical companies v3.0, the phrase “deucravacitinib is potentially persistent” is justified.

Bioaccumulation

Partitioning Coefficient (OECD 107)⁹:

LogDow values at pH 4, 7 and 9 was reported as 2.33, 2.44 and 2.39, respectively.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since logDow at pH 7 < 4, the phrase “deucravacitinib has low potential for bioaccumulation” is justified.

Soil Sorption/Desorption

Determination of the Koc Coefficient (OECD 106)¹⁰

An OECD 106 study was conducted in three soils with varying characteristics (pH, organic carbon, clay content and soil texture) and two sludges from different wastewater treatment plants. Kocs in the three soils at equilibrium ranged from 25181-35306 L/kg. The Kocs in the two sludges at equilibrium were 209 and 328 L/kg.

PBT/vPvB Assessment

Deucravacitinib does not meet the criteria to be considered a PBT or vPvB substance.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
2. BMS-986165 Biotransformation Of [^{14}C] BMS-986165 In Humans Following A Single Oral Dose Administration Report NCPK431 Bristol-Myers Squibb Company (2018) Document Control Number 930121945

3. BMS-986165-01 – Activated Sludge Respiration Inhibition Test Following OECD Guideline 209 (Study No. 12534.6517) Bristol-Myers Squibb One Squibb Drive, 2018, Document Control Number 930166170
4. BMS-986165-01 - 72-Hour Toxicity Test with the Freshwater Green Alga, *Raphidocelis subcapitata*, OECD 201, (Study No. 12534.6512), Bristol-Myers Squibb, 2018, Document Control Number 930166169
5. BMS-986165-01 - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static-Renewal Conditions OECD 211 (Study No. 12534.6513), Bristol-Myers Squibb, 2018, Document Control Number 930166174
6. BMS-986165-01 – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (*Pimephales promelas*) OECD 210, (Study No. 12534.6514), Bristol-Myers Squibb (2020) Document Control Number 930166150
7. BMS-986165-01 - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO₂ Evolution Test) OECD 301, Method B (Study No. 12534.6516) Bristol-Myers Squibb Company; 2018. Document Control Number 930166143
8. [14C]BMS-986165-05 - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems, OECD 308 (Study No. 12534.6520), Bristol-Myers Squibb, 2018, Document Control Number 930166172
9. BMS-986165-01 – Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Slow-Stirring Method Following OECD Guideline 123 and Shake Flask Method Following OECD Guideline 107 (Study No. 12534.6511) Bristol-Myers Squibb, 2018, Document Control Number 930166168
10. [14C]BMS-986165-05: Determining the Adsorption Coefficient (K_{oc}) Following OECD Guideline 106 (Study No. 12534.6515), Bristol-Myers Squibb, 2018, Document Control Number 930166166

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett)

Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, 8 mm i diameter, märkt på den ena sidan med "BMS 895" och "6 mg" fördelat på två rader, ingen märkning på den andra sidan.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 6 mg Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett, 8 mm i diameter, märkt på den ena sidan med "BMS 895" och "6 mg" fördelat på två rader, ingen märkning på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 8228:91, (F)

blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*