

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SOTYKTU 6 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 6 mg deikravacitiniba (*deucravacitinib*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 44 mg laktozes (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Apaļa, abpusēji izliekta 8 mm diametra apvalkotā tablete rozā krāsā ar apdruku “BMS 895” un “6 mg” vienā pusē (divās rindās), otra tabletes puse ir bez apdrukas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

SOTYKTU ir paredzētas vidēji smagas un smagas perēkļainās psoriāzes ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir piemērota sistēmiska terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk psoriāzes diagnostikā un ārstēšanā pieredzējušā ārsta vadībā un uzraudzībā.

Devas

Ieteicamā deva ir 6 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Ja pēc 24 nedēļām pacientam nav terapeitiska ieguvuma, ir jāapsver terapijas pārtraukšana. Regulāri jāvērtē pacienta atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem vecumā no 65 gadiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Klīniskā pieredze ar ≥ 75 gados veciem pacientiem ir ļoti ierobežota, tāpēc deikravacitinibs šajā pacientu grupā ir jālieto piesardzīgi.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tajā skaitā pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (*end stage renal disease*, ESRD), kuriem tiek veikta dialīze, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Deikravacitiniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Deikravacitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst sasmalcināt, sagriezt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Klīniski nozīmīgas aktīvas infekcijas (piemēram, aktīva tuberkuloze, skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Infekcijas

Deikravacitinibs var paaugstināt infekciju risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar deikravacitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem ar jebkāda veida klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju, līdz infekcija nav izzudusi vai netiek atbilstoši ārstēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Apsverot deikravacitiniba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai atkārtotu infekciju anamnēzē, ir jāievēro piesardzība.

Pacienti, kuri tiek ārstēti ar deikravacitinibu, jāinformē, ka tad, ja rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par infekciju, viņiem jāmeklē medicīniska palīdzība. Ja attīstās klīniski nozīmīga infekcija vai nerodas atbildes reakcija uz standarta terapiju, pacients rūpīgi jākontrolē, un deikravacitiniba lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad infekcija ir izzudusi.

Tuberkulozes novērtējums pirms ārstēšanas

Pirms ārstēšanas ar deikravacitinibu uzsākšanas pacients ir jānovērtē, vai nav tuberkulozes (TB) infekcijas. Deikravacitinibu nedrīkst lietot pacienti ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Latentas TB ārstēšana jāuzsāk pirms deikravacitiniba lietošanas. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir latentā vai aktīva TB un kuriem nevar apstiprināt atbilstošas terapijas kursa saņemšanu, pirms deikravacitiniba lietošanas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapija. Pacienti, kuri saņem deikravacitinibu, ir jākontrolē, vai neparādās aktīvas TB pazīmes un simptomi.

Ļaundabīgie audzēji

Deikravacitiniba klīniskajos pētījumos tika novēroti ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā limfomas un nemelanomas ādas vēzis (*non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Nav zināms, vai tirozīnkināzes 2 (TYK2) inhibīcija var būt saistīta ar Janus kināzes (JAK) inhibīcijas blakusparādībām. Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā JAK inhibitora pētījumā 50 gadus veciem un vecākiem reimatoīdā artrīta (RA) pacientiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot JAK inhibitorus, tika novērots lielāks ļaundabīgo audzēju, it īpaši plaušu vēža, limfomas un NMSC, rādītājs, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor*, TNF) inhibitoru lietošanu.

Pieejamie klīniskie dati, lai novērtētu iespējamo deikravacitiniba iedarbības saistību ar ļaundabīgu audzēju rašanos, ir ierobežoti. Ilgtermiņa drošuma pētījumi vēl arvien turpinās. Pirms terapijas uzsākšanas ir jāapsver šādas deikravacitiniba terapijas risks un ieguvums pacientiem.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (*major adverse cardiovascular event*, MACE), dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE)

Nav zināms, vai TYK2 inhibīcija var būt saistīta ar JAK inhibīcijas blakusparādībām. Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā JAK inhibitora pētījumā 50 gadus veciem un vecākiem RA pacientiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru, lietojot JAK inhibitorus, tika novērots lielāks MACE, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults, rādītājs, kā arī no devas atkarīgs lielāks venozās trombembolijas, tajā skaitā DVT un PE, rādītājs, salīdzinot ar TNF inhibitoru lietošanu.

Deikravacitiniba klīniskajos pētījumos nenovēroja paaugstinātu MACE, DVT un PE risku. Deikravacitiniba ilgtermiņa drošuma pētījumi vēl arvien turpinās. Pirms terapijas uzsākšanas ir jāapsver deikravacitiniba terapijas risks un ieguvums pacientiem.

Vakcinācija

Pirms deikravacitiniba terapijas uzsākšanas ir jāapsver visu vecumam atbilstošo vakcinācijas kursu pabeigšana atbilstoši spēkā esošajām vadlīnijām par vakcināciju. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar deikravacitinibu, ir jāizvairās no dzīvu vakcīnu lietošanas. Atbildes reakcija uz dzīvām vai nedzīvām vakcīnām nav novērtēta.

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie pētījumi liecina, ka deikravacitinibam nav klīniski būtiskas zāļu mijiedarbības, lietojot to vienlaicīgi ar citām turpmāk norādītajām zālēm, tāpēc devas pielāgošana nav nepieciešama.

Deikravacitiniba ietekme uz citām zālēm

Deikravacitinibs būtiski neietekmē rosuvastatīna (BCRP un OATP substrāta), metotreksāta (BCRP un nieru transportvielu substrāta), mikofenolāta mofetila (MMF) (CES1 un CES2 substrāta) vai perorālo kontraceptīvo līdzekļu (noretindrona acetāta un etinilestradiola) iedarbību plazmā.

Citu zāļu ietekme uz deikravacitinibu

Zāles, kas ir CYP enzīmu vai transportproteīnu inhibitori, induktori, piemēram, ciklosporīns (divkāršs P-gp/krūts vēža rezistences proteīna [BCRP] inhibitors), fluvoksamīns (spēcīgs CYP 1A2 inhibitors), ritonavīrs (vidēji spēcīgs CYP 1A2 induktors), diflunizāls (UGT 1A9 inhibitors), pirimetamīns

(OCT1 inhibitors), famotidīns (H2 receptora antagonists) un rabeprazols (protonu sūkņa inhibitors), būtiski neietekmē deikravacitiniba iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par deikravacitiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no deikravacitiniba lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deikravacitinibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Par dzīvniekiem pieejamie dati liecina, ka deikravacitinibs izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt ar zīdīšanu saistītu risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar deikravacitinību jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Deikravacitiniba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Deikravacitinibs neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas (18,9 %), lielākoties nazofaringīts. Deikravacitiniba ilgtermiņa drošuma profils bija līdzīgs un saskaņā ar iepriekšējo pieredzi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmāk norādītais deikravacitiniba nevēlamo blakusparādību saraksts ir iegūts perēkļainās psoriāzes klīniskajos pētījumos (1. tabula). Blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$); retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$); reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas ^a
	Bieži	<i>Herpes simplex</i> infekcijas ^b
	Retāk	<i>Herpes zoster</i>
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Čūlas mutes dobumā ^c
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Aknes veida izsitumi ^d Folikulīts
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes līmenis asinīs

^a Augšējo elpceļu infekcijas ietver šādus terminus: “nazofaringīts”, “augšējo elpceļu infekcija”, “augšējo elpceļu vīrusa infekcija”, “faringīts”, “sinusīts”, “akūts sinusīts”, “rinīts”, “tonsilīts”, “peritonsilārs abscess”, “laringīts”, “traheīts” un “rinotraheīts”.

^b *Herpes simplex* infekcijas ietver šādus terminus: “mutes dobuma herpes”, “*herpes simplex*”, “dzimumorgānu herpes” un “herpes vīrusa infekcija”.

^c Čūlas mutes dobumā ietver šādus terminus: “aftoza čūla”, “čūlas mutes dobumā”, “čūlas uz mēles” un “stomatīts”.

^d Aknes veida izsitumi ietver šādus terminus: “akne”, “aknes veida dermatīts”, “izsitumi”, “rozācija”, “pustula”, “pustuozi izsitumi” un “papula”.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Infekcijas

Pētījumos POETYK PSO-1 un POETYK PSO-2 (skatīt 5.1. apakšpunktu) pirmo 16 nedēļu laikā infekcijas radās 29,1 % pacientu deikravacitiniba grupā (116,0 gadījumi uz 100 persongadiem), salīdzinot ar 21,5 % pacientu placebo grupā (83,7 gadījumi uz 100 persongadiem). Vairumā gadījumu infekcijas nebija būtiskas, tās bija vieglas vai vidēji smagas, un deikravacitiniba lietošana netika pārtraukta. Būtisku infekciju sastopamība bija 0,6 % (2,0 gadījumi uz 100 persongadiem) deikravacitiniba grupā un 0,5 % (1,6 gadījumi uz 100 persongadiem) placebo grupā.

Infekciju rādītājs deikravacitiniba grupā līdz 52. nedēļai nepalielinājās (95,4 gadījumi uz 100 persongadiem). Būtisku infekciju rādītājs deikravacitiniba grupā līdz 52. nedēļai nepalielinājās (1,7 gadījumi uz 100 persongadiem).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bez devu ierobežojošas toksicitātes veseli indivīdi lietoja vienreizējas deikravacitiniba devas līdz 40 mg (> 6 reizes pārsniedz cilvēkam ieteikto 6 mg dienas devu) un vairākas deikravacitiniba devas līdz 24 mg dienā (12 mg divas reize dienā) 14 dienas.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams kontrolēt pacientu, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes vai simptomi, un nekavējoties sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu. Dialīze būtiski neizvada deikravacitinibu no sistēmiskās asinsrites (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, selektīvie imūnsupresanti, ATĶ kods: L04AA56

Darbības mehānisms

Deikravacitinibs selektīvi inhibē TYK2 enzīmu (TYK2 pieder pie JAK grupas). Deikravacitinibs saistās ar TYK2 regulatoro domēnu, stabilizējot inhibējošo mijiedarbību starp enzīma regulatoro un katalītisko domēnu. Tas izraisa receptoru mediētās TYK2 aktivizācijas un tai sekojošo alosterisku inhibīciju šūnā. TYK2 mediē dabisko iekaisuma un imūnās atbildes reakcijās iesaistīto citokīnu interleikīna-23 (IL-23), interleikīna-12 (IL-12) un I tipa interferonu (IFN) signālu pārnese. Deikravacitinibs inhibē iekaisumu veicinošo citokīnu un hemokīnu izdalīšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Psoriāzes pacientiem deikravacitinibs samazināja ar psoriāzi saistīto gēnu ekspresiju psoriātiskā ādā; tai skaitā samazinājās IL-23 signālceļa un I tipa IFN signālceļa regulēto gēnu ekspresija. Pēc lietošanas vienu reizi dienā 16 nedēļas deikravacitinibs pazemināja IL-17A, IL-19 un β -defensīna līmeni par attiecīgi 47–50 %, 72 % un 81–84 %.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Deikravacitiniba drošumu un efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo un apremilasta kontrolētos klīniskos pētījumos (POETYK PSO-1 un POETYK PSO-2) vidēji smagas vai smagas perēklainās psoriāzes pacientiem vecumā no 18 gadiem, kuriem bija piemērota sistēmiska terapija vai fototerapija. Slimības skartais ķermeņa virsmas laukums (KVL) pacientiem bija ≥ 10 %, Psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa (*Psoriasis Area and Severity Index*; PASI) novērtējums bija ≥ 12 un statistiskais Ārsta vispārējais slimības kopējās smaguma pakāpes vērtējums (*static Physician's Global Assessment*; sPGA) piecu punktu skalā bija ≥ 3 (vidēji smags vai smags).

POETYK PSO-1 un POETYK PSO-2 tika izvērtēti pavisam 1686 pacienti, no kuriem 843 pacienti randomizēti, lai saņemtu 6 mg deikravacitiniba vienu reizi dienā, 422 pacienti – 30 mg apremilasta divas reizes dienā, bet 421 pacients – placebo.

Abos pētījumos 16. nedēļā pacientiem, kuri saņēma placebo, nomainīja terapiju uz deikravacitinibu, ko viņi turpināja saņemt līdz 52. nedēļai. Pacientiem, kuri bija randomizēti, lai saņemtu apremilastu, un kuriem 24. nedēļā nebija panākta PASI 50 (POETYK PSO-1) vai PASI 75 (POETYK PSO-2) atbildes reakcija, nomainīja terapiju uz deikravacitinibu, ko viņi turpināja saņemt līdz 52. nedēļai. Pētījumā POETYK PSO-1 pacienti, kuri bija randomizēti, lai saņemtu deikravacitinibu, turpināja to lietot līdz 52. nedēļai. Pētījumā POETYK PSO-2 ar deikravacitinibu ārstētie pacienti, kuriem 24. nedēļā bija panākta PASI 75 atbildes reakcija, tika atkārtoti randomizēti attiecībā 1:1, lai turpinātu deikravacitiniba lietošanu (uzturošā terapija) vai pārietu uz placebo (terapijas pārtraukšana).

Abos pētījumos slimības klīniskais raksturojums sākotnējā stāvoklī bija atbilstošs pētāmajai populācijai – vairums pacientu bija vīrieši (67 %), vidējais vecums bija aptuveni 47 gadi, un lielākā daļa pacientu bija vecumā no 40 līdz 64 gadiem. 10 % pacientu vecums bija ≥ 65 gadi. Kopējā PASI novērtējuma mediāna bija 18,7, un KVL mediāna bija 20 %. sPGA novērtējums sākotnējā stāvoklī 79,8 % pacientu bija 3 (vidēji smags), bet 20,2 % pacientu – 4 (smags). Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (*Dermatology Life Quality Index*; DLQI) novērtējuma mediāna bija 11. Psoriātisks artrīts anamnēzē bija pavisam 18,4 % pētījuma pacientu.

Abos pētījumos 40 % pacientu iepriekš bija saņēmuši fototerapiju, 42,4 % nekad nebija saņēmuši nekāda veida sistēmisku terapiju (tajā skaitā ārstēšanu ar bioloģiskas izcelsmes zālēm vai zālēm, kas nav bioloģiskas izcelsmes zāles), 41 % pacientu iepriekš bija saņēmuši sistēmisku terapiju ar zālēm, kas nav bioloģiskas izcelsmes zāles, un 34,8 % pacientu iepriekš bija saņēmuši terapiju ar bioloģiskas izcelsmes zālēm (16,1 % TNF inhibitoru; 4,9 % IL-12/23 inhibitoru; 16,6 % IL-17 inhibitoru un 4,4 % IL-23 inhibitoru).

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji abos pētījumos bija pacientu īpatsvars, kuriem 16. nedēļā salīdzinājumā ar placebo grupu bija 1) panākta PASI novērtējuma uzlabošanās par vismaz 75 %

(PASI 75) salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli un 2) panākts sPGA novērtējums “tīra” vai “gandrīz tīra” āda (0 vai 1).

Pētījumā POETYK PSO-1 16. nedēļā PASI 75 tika sasniegts 58,4 % pacientu deikravacitiniba grupā, 35,1 % pacientu apremilasta grupā un 12,7 % pacientu placebo grupā. Statistiskais Ārsta vispārējais vērtējums (sPGA) “tīra” vai “gandrīz tīra” āda 16. nedēļā tika panākts 53,6 % pacientu deikravacitiniba grupā, 32,1 % pacientu apremilasta grupā un 7,2 % pacientu placebo grupā. Šie līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji pierādīja deikravacitiniba pārākumu par placebo. Līdzīgi rezultāti tika iegūti pētījumā POETYK PSO-2.

2. tabulā ir apkopoti galvenie efektivitātes rezultāti attiecībā uz līdzvērtīgajiem primārajiem un citiem mērķa kritērijiem.

2. tabula. Galvenie efektivitātes rezultāti pieaugušajiem ar perēkļaino psoriāzi

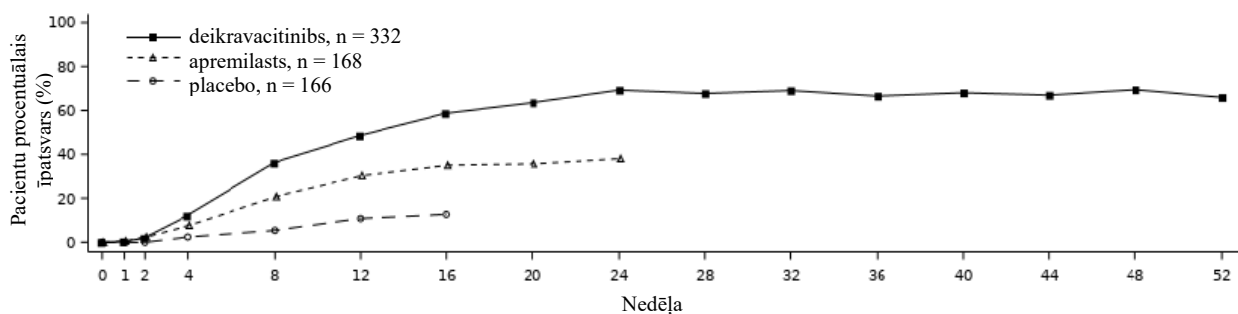
Mērķa kritērijs	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deikravacitinibs (N = 332) n (%)	Apremilasts (N = 168) n (%)	Placebo (N = 166) n (%)	Deikravacitinibs (N = 511) n (%)	Apremilasts (N = 254) n (%)	Placebo (N = 255) n (%)
sPGA 0/1						
16. nedēļa	178 (53,6)	54 (32,1) ^d	12 (7,2) ^{a,d}	253 (49,5)	86 (33,9) ^d	22 (8,6) ^{a,d}
24. nedēļa	195 (58,7)	52 (31,0) ^d	-	251 (49,8) ^b	75 (29,5) ^d	-
sPGA 0						
16. nedēļa	58 (17,5)	8 (4,8) ^d	1 (0,6) ^d	80 (15,7)	16 (6,3) ^e	3 (1,2) ^d
PASI 75						
16. nedēļa	194 (58,4)	59 (35,1) ^d	21 (12,7) ^{a,d}	271 (53,0)	101 (39,8) ^e	24 (9,4) ^{a,d}
24. nedēļa	230 (69,3)	64 (38,1) ^d	-	296 (58,7) ^b	96 (37,8) ^d	-
PASI 90						
16. nedēļa	118 (35,5)	33 (19,6) ^e	7 (4,2) ^d	138 (27,0)	46 (18,1) ^f	7 (2,7) ^d
24. nedēļa	140 (42,2)	37 (22,0) ^d	-	164 (32,5) ^b	50 (19,7) ^d	-
PASI 100						
16. nedēļa	47 (14,2)	5 (3,0) ^d	1 (0,6) ^d	52 (10,2)	11 (4,3) ^f	3 (1,2) ^d
Galvas matainās daļas specifiskais sPGA 0/1^c	(N = 209)	(N = 110)	(N = 121)	(N = 305)	(N = 166)	(N = 173)
16. nedēļa	147 (70,3)	43 (39,1) ^d	21 (17,4) ^d	182 (59,7)	61 (36,7) ^d	30 (17,3) ^d
Tika izmantota trūkstošo vērtību aprēķināšanas procedūra pacientiem, kuriem nebija atbildes reakcijas (<i>non-responder imputation, NRI</i>); pacienti, kuri pārtrauca ārstēšanu vai dalību pētījumā pirms mērķa kritēriju sasniegšanas, vai pacienti ar trūkstošiem datiem tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas.						
^a Līdzvērtīgais primārais mērķa kritērijs deikravacitiniba salīdzināšanai ar placebo.						
^b Trūkstoši novērtējumi saistībā ar COVID-19 pandēmiju N = 504.						
^c Ietver pacientus, kuriem sākotnējā stāvoklī galvas matainai daļai specifiskais PGA novērtējums bija ≥ 3 .						
^d $p \leq 0,0001$ deikravacitiniba salīdzinājumam ar placebo vai deikravacitiniba salīdzinājumam ar apremilastu.						
^e $p < 0,001$ deikravacitiniba salīdzinājumam ar apremilastu.						
^f $p < 0,01$ deikravacitiniba salīdzinājumam ar apremilastu.						

Pārbaudot vecuma, dzimuma, rases, ķermeņa masas, slimības ilguma, slimības sākotnējās smaguma pakāpes un iepriekšējas ārstēšanas ar bioloģiskās izcelsmes zālēm vai bez tām ietekmi, šajās apakšgrupās atbildes reakcija uz deikravacitinību neatšķīrās.

Atbildes reakcija laika gaitā

Deikravacitiniba efektivitāte izpaudās ātri, un maksimālā PASI 75 atbildes reakcija tika sasniegta līdz 24. nedēļai (POETYK PSO-1 un PSO-2) un saglabājās līdz 52. nedēļai (POETYK PSO-1) (skatīt 1. attēlu).

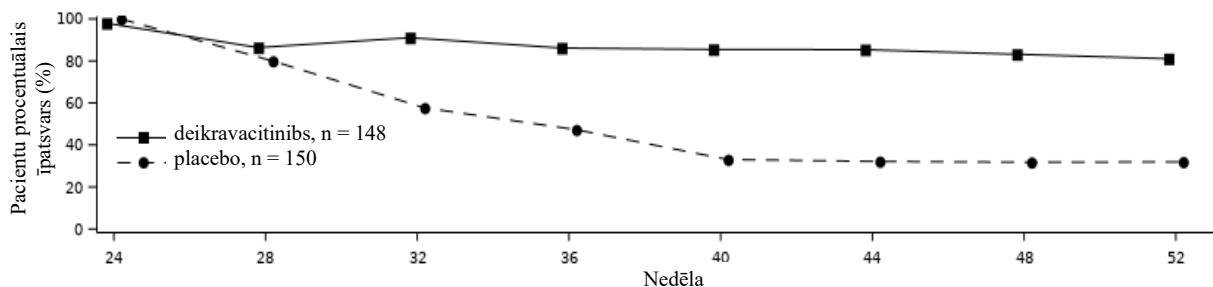
1. attēls. PASI 75 atbildes reakcija (NRI) līdz 52. nedēļai atbilstoši vizītei POETYK PSO-1 pētījumā



Atbildes reakcijas saglabāšanās un noturība

Lai novērtētu atbildes reakcijas saglabāšanos un noturību, pētījumā POETYK PSO-2 pacienti, kuri sākotnēji randomizēti deikravacitiniba grupā un kuriem 24. nedēļā bija sasniegta PASI 75 atbildes reakcija, tika atkārtoti randomizēti, lai vai nu turpinātu terapiju ar deikravacitinību, vai saņemtu placebo. Pacientiem, kuriem 24. nedēļā bija atbildes reakcija un kuri atkārtoti tika randomizēti, lai saņemtu placebo, laika mediāna līdz PASI 75 atbildes reakcijas zudumam bija aptuveni 12 nedēļas. 2. attēlā parādītas PASI 75 atbildes reakcijas abās grupās laikā no 24. līdz 52. nedēļai.

2. attēls. PASI 75 atbildes reakcija (NRI) pēc atkārtotās randomizācijas 24. nedēļā pētījumā POETYK PSO-2



Pacientu ziņotie iznākumi

Ar veselību saistītās dzīves kvalitātes uzlabošanās, kas tika noteikta pēc Dermatoloģiskā dzīves kvalitātes indeksa (DLQI), kā arī ar pacientu ziņoto psoriāzes simptomu (nieze, sāpes, dedzinošas, sūrstošas un apspīlētas ādas sajūta) un pazīmju (ādas sausums, plaisāšana, zvīņošana, lobīšanās vai atslāņošana, apsārtums un asiņošana) uzlabošanās, kas noteikta pēc Psoriāzes simptomu un pazīmju dienasgrāmatas (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*; PSSD), bija nozīmīgi lielāka pacientiem, kuri ārstēti ar deikravacitinību, salīdzinot ar placebo grupā 16. nedēļā un salīdzinot ar apremilastu 16. un 24. nedēļā. Pētījumā POETYK PSO-1 šo atbildes reakciju uzlabošanos pacientiem, kuri turpināja saņemt deikravacitinību, saglabājās līdz 52. nedēļai.

3. tabula. Pacientu ziņotie iznākumi POETYK PSO-1 un POETYK PSO-2 pētījumā

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deikravacitinibs	Apremilasts	Placebo	Deikravacitinibs	Apremilasts	Placebo
DLQI						
Pacienti, kas sasniedza vērtējumu 0 vai 1 (NRI)*	N = 322	N = 161	N = 160	N = 495	N = 247	N = 246
16. nedēļa, n (%)	132 (41,0)	46 (28,6) ^a	17 (10,6) ^b	186 (37,6)	57 (23,1) ^b	24 (9,8) ^b
24. nedēļa, n (%)	155 (48,1)	39 (24,2) ^b	-	205 (41,4)	53 (21,5) ^b	-

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
	Deikravacitinibs	Apremilasts	Placebo	Deikravacitinibs	Apremilasts	Placebo
PSSD simptomu novērtējums Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (<i>mBOCF</i>)**	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
16. nedēļa, vidējā vērtība (SK)	-26,7 (1,8)	-17,8 (2,2) ^b	-3,6 (2,1) ^b	-28,3 (1,1)	-21,1 (1,4) ^b	-4,7 (1,4) ^b
24. nedēļa, vidējā vērtība (SK)	-31,9 (2,0)	-20,7 (2,4) ^b	-	-29,1 (1,1)	-21,4 (1,5) ^b	-
PSSD pazīmju novērtējums Izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (<i>mBOCF</i>)*	N = 306	N = 158	N = 151	N = 466	N = 233	N = 239
16. nedēļa, vidējā vērtība (SK)	-28,9 (1,8)	-20,0 (2,2) ^b	-5,3 (2,1) ^a	-31,9 (1)	-23,8 (1,4) ^b	-7,1 (1,4) ^b
24. nedēļa, vidējā vērtība (SK)	-33,8 (2,0)	-22,5 (2,4) ^b	-	-32,4 (1,1)	-24,2 (1,5) ^b	-

* Pacienti, kuriem sākotnējā stāvokļa novērtējums bija ≥ 2 .
** Koriģētās vidējās izmaiņas; *mBOCF* – modificētais sākotnējā stāvokļa novērojums pārņests uz priekšu; standartklūda (SK).
^a $p < 0,01$ deikravacitiniba salīdzinājumam ar placebo vai deikravacitiniba salīdzinājumam ar apremilastu.
^b $p < 0,0001$ deikravacitiniba salīdzinājumam ar placebo vai deikravacitiniba salīdzinājumam ar apremilastu.

Gados vecāki cilvēki

No 1519 pacientiem ar perēkļaino psoriāzi, kuri klīniskajos pētījumos ārstēti ar deikravacitinibu, 152 pacienti bija vecumā no 65 gadiem, tai skaitā 21 pacienta vecums bija 75 vai vairāk gadu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Gados vecākiem un gados jaunākiem pacientiem, kuri saņēma deikravacitinibu, kopumā netika novērotas nekādas iedarbības, drošuma vai efektivitātes atšķirības.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus SOTYKTU vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās psoriāzes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Deikravacitinibs pēc perorālas lietošanas gandrīz pilnīgi uzsūcās, tā iedarbība palielinājās atkarībā no devas, un nebija pierādījumu par farmakokinētikas atkarību no laika.

Uzsūkšanās

Pēc tablešu iekšķīgas lietošanas novēroja ātru un gandrīz pilnīgu deikravacitiniba uzsūkšanos. T_{max} mediāna bija robežās no 2 līdz 3 stundām, un absolūtā perorālā biopieejamība veseliem brīvpātīgajiem bija 99 %. Pēc lietošanas vienu reizi dienā tika novērota mērena akumulācija (līdzsvara koncentrācijas stāvoklī $< 1,4$ reizes).

Uzturs

Deikravacitinibu var lietot neatkarīgi no uztura vai kuņģa pH modulatoriem (H₂ receptora blokatoriem un protonu sūkņa inhibitoriem). Lietošana kopā ar uzturu vai kuņģa pH modulatoriem neietekmēja deikravacitiniba kopējo iedarbību ($AUC_{[INF]}$).

Izkliede

Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijas stāvoklī (V_{ss}) ir 140 l, kas pārsniedz kopējo ūdens daudzumu organismā [42 l], un tas liecina par ekstravaskulāru izkliedi. 81,6 % deikravacitiniba ir saistīti ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, galvenokārt ar cilvēka seruma albumīnu.

Plazmas un eritrocītu nodalījumā deikravacitiniba izkliede ir līdzīga, un koncentrācijas attiecība asinīs un plazmā ir 1,26.

Biotransformācija

Cilvēkam deikravacitinibs metabolizējas četros primārajos biotransformācijas ceļos, kas ietver triazola grupas N-demetilēšanu ar citohromu P-450 (CYP) 1A2, veidojot galveno metabolītu BMT-153261, ciklopropilkarboksamīda hidrolīzi ar karboksilesterāzi 2 (CES2), veidojot galveno metabolītu BMT-158170, N-glikuronidāciju ar uridīna glikuroniltransferāzi (UGT), veidojot BMT-334616, un monooksidāciju ar CYP 2B6/2D6 pie deiterētās metilgrupas, veidojot M11.

Līdzsvara koncentrācijas stāvoklī deikravacitinibs ir galvenais savienojums asinsritē, kas veido 49 % no noteiktajām ar savienojumu saistītajām sastāvdaļām. Asinīs ir identificēti divi galvenie metabolīti BMT-153261 un BMT-158170; šo metabolītu eliminācijas pusperiodi ir līdzīgi pamatsavienojuma deikravacitiniba eliminācijas pusperiodam. BMT-153261 ir pamatsavienojumam līdzīgs iedarbīgums, savukārt BMT-158170 ir farmakoloģiski neaktīvs. BMT-153261 iedarbība asinsritē ir daudz zemāka nekā pamatsavienojumam, tāpēc galvenā farmakoloģiskā aktivitāte ir saistīta ar pamatsavienojumu deikravacitinibu.

Turklāt nav atklāti cilvēkam unikāli metabolīti vai asinsritē ilgstoši esoši metabolīti.

Eliminācija

Deikravacitiniba eliminācija notiek pa vairākiem ceļiem, ieskaitot I un II fāzes biotransformāciju, kopā ar tiešu izvadīšanu ar urīnu un fēcēm. Turklāt neviens individuāls enzīms atsevišķi nenodrošināja vairāk par 26 % no kopējā klīrensa. Deikravacitinibs tiek plaši metabolizēts, un 59 % iekšķīgi lietotas [¹⁴C]-deikravacitiniba devas tika izvadīta metabolītu veidā ar urīnu (37 % devas) un fēcēm (22 % devas). Urīnā un fēcēs neizmainītā veidā bija attiecīgi 13 % un 26 % deikravacitiniba devas.

Veseliem pieaugušajiem deikravacitiniba 6 mg devas terminālais eliminācijas pusperiods ir 10 stundas un kopējais klīrenss ir 15,3 l/h (CV 27 %). Deikravacitinibs ir izvades transportvielu, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP), kā arī uzņemšanas transportvielas OCT1 substrāts. Tā kā deikravacitinibam ir raksturīga augsta pasīva caurlaidība, augsta perorālā biopieejamība un zema afinitāte pret šīm transportvielām, šo transportvielu dalība deikravacitiniba farmakokinētikā ir minimāla.

Deikravacitinibs nav transportproteīnu OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 vai MATE2K substrāts.

Linearitāte/nelinearitāte

Tablešu formā lietotu deikravacitiniba vienreizēju devu farmakokinētika bija lineāra devu diapazonā no 3 līdz 36 mg.

Mijiedarbība

Deikravacitiniba ietekme uz citām zālēm

In vitro pētījumos nebija pierādījumu, ka deikravacitinibs un tā galvenie cirkulējošie metabolīti klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā inhibē galvenos CYP enzīmus (1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), UGT (1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7/CES2) un zāļu transportvielas (P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 un MATE2K). Turklāt deikravacitinibs arī neinducē CYP 1A2, 2B6 un 3A4 (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, deikravacitiniba vidējā līdzsvara koncentrācijas stāvokļa iedarbība ($C_{avg,ss}$) bija augstāka 31 % pacientu vecumā no 65 līdz 74 gadiem [$n = 87$ no 1387 (6,3 %)] un 53 % pacientu vecumā no 75 līdz 84 gadiem [$n = 13$ no 1387 (0,94 %)]. Dati par iedarbību pacientiem vecumā no ≥ 85 gadiem nav pieejami.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Saskaņā ar īpašu pētījumu, kurā aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) tika noteikts saskaņā ar MDRD (diētas modificēšana nieru slimības gadījumā) formulu, nieru darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēja deikravacitiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Salīdzinājumā ar normālas nieru darbības grupu nieru darbības traucējumu grupās (viegli (aGFĀ no ≥ 60 līdz < 90 ml/min), vidēji smagi (aGFĀ no ≥ 30 līdz < 60 ml/min), smagi (aGFĀ < 30 ml/min) un nieru slimība terminālā stadijā (aGFĀ < 15 ml/min)) deikravacitiniba C_{max} izmainījās par 15 %, savukārt $AUC_{[INF]}$ palielinājās par līdz pat 48 %. Salīdzinājumā ar normālas nieru darbības grupu nieru darbības traucējumu grupās BMT-153261 C_{max} palielinājās par līdz pat 34 %, savukārt $AUC_{[INF]}$ palielinājās par līdz pat 84 %.

Dialīze būtiski neizvada deikravacitinību no sistēmiskās asinsrites (dialīzes laikā tika izvadīti 5,4 % devas).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Viegli (A grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un vidēji smagi (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgi neietekmēja deikravacitiniba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Salīdzinājumā ar normālas aknu darbības grupu kopējā deikravacitiniba C_{max} un $AUC_{[INF]}$ palielinājās par attiecīgi līdz 10 % un 40 % grupā ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, savukārt nesaistītā deikravacitiniba C_{max} un $AUC_{[INF]}$ palielinājās par attiecīgi līdz 26 % un 60 %. Pieaugušajiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) kopējā deikravacitiniba C_{max} bija salīdzināma, un kopējais AUC bija par 43 % lielāks nekā veselīgiem pieaugušajiem. Šiem pieaugušajiem nesaistītā deikravacitiniba C_{max} un $AUC_{[INF]}$ palielinājās par attiecīgi 62 % un 131 %. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem deikravacitiniba lietošana nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem BMT-153261 $AUC_{(0-T)}$ samazinājās par attiecīgi 19 %, 53 % un 76 % salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Savukārt BMT-153261 C_{max} pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem samazinājās par attiecīgi 25 %, 59 % un 79 %.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, sievietēm, salīdzinot ar vīriešiem, sagaidāma par aptuveni 30 % augstāka deikravacitiniba vidējā līdzsvara koncentrācijas stāvokļa iedarbība ($C_{max,ss}$ un $C_{avg,ss}$).

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modelēšanu un simulāciju, pacientiem ar mazāku ķermeņa masu (< 60 kg) ir sagaidāma augstāka deikravacitiniba vidējā ģeometriskā līdzsvara koncentrācijas stāvokļa iedarbība par 37,4 % ($C_{max,ss}$) un 24,8 % ($C_{avg,ss}$). Pacientiem ar lielāku ķermeņa masu (> 90 kg) ir sagaidāma zemāka deikravacitiniba vidējā ģeometriskā līdzsvara koncentrācijas stāvokļa iedarbība par 24,8 % ($C_{max,ss}$) un 19,6 % ($C_{avg,ss}$) (salīdzinot ar pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 60 līdz 90 kg).

Iekšējie faktori

Rase un etniskā piederība klīniski nozīmīgi neietekmēja deikravacitiniba iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogēnās iedarbības potenciālu un toksisko ietekmi uz vairošanos un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Atkārtotu devu toksicitāte

Hroniskās toksicitātes pētījumos ar žurkām pie iedarbības (AUC) ar zemāko efektīvo devu (*lowest-observed-effect-level*; LOEL), kas aptuveni 9 reizes pārsniedza cilvēkam ieteicamo devu (*recommended human dose*; RHD), tika novērots samazināts limfocītu skaits, kaulu smadzeņu celularitāte un limfoīda celularitāte imūnās sistēmas audos. Šī ietekme nebija saistīta ar imūnsupresijas klīniskajām pazīmēm (piemēram, infekcijām). Pie iedarbības (AUC) ar LOEL, kas aptuveni 42 reizes pārsniedza RHD, tika novērota trombocītu skaita un eritrocītu masas rādītāju samazināšanās. Hroniskas toksicitātes pētījumos ar mērkaķiem pie iedarbības (AUC) ar LOEL, kas aptuveni 7 reizes pārsniedza RHD, tika novērotas klīniskas un mikroskopiskas ādas izmaiņas un samazinājās eritrocītu masas rādītāji.

Attīstības un reproduktīvā toksicitāte

Deikravacitinibs neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitāti vai agrīno embrionālo attīstību, ja iedarbība (AUC) attiecīgi aptuveni 247 reizes un 171 reizi pārsniedza RHD.

Deikravacitinibs neizraisīja embriju bojāeju un nebija teratogēns, ja tā iedarbība (AUC) aptuveni 266 reizes pārsniedza RHD žurku mātītēm, un 91/20 (kopējais/nesaistītais) reizes pārsniedza RHD trušu mātītēm.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos ar žurkām tika novērota pārejoša mazuļu ķermeņa masas samazināšanās pirms mazuļa atšķiršanas no mātes, ja deikravacitiniba iedarbība (AUC) mātītēm aptuveni 110 reizes pārsniedza RHD. Šāda ietekme pilnīgi izzuda periodā pēc mazuļu atšķiršanas no mātes.

Pēc radioaktīvi iezīmēta deikravacitiniba ievadīšanas žurkām laktācijas periodā deikravacitinibs un/vai tā metabolīti bija atklāti pienā, un koncentrācijas attiecība pienā un plazmā bija no 2,7 līdz 30,9.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts
Bezūdens laktoze
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloīdāls hidratēts silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Talks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna (PVH/PHTFE) blisteris ar caurspiežamu alumīnija foliju; vienā blisterī (kalendārajā vai parastajā blisterī) ir 7 vai 14 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielumi: 7, 14, 28 un 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jālikvidē atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SOTYKTU 6 mg apvalkotās tabletes
deucravacitinib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 6 mg deikravacitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

apvalkotā tablete

7 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1718/001 7 apvalkotās tabletes (parastā blisterī)
EU/1/23/1718/002 7 apvalkotās tabletes (kalendārajā blisterī)
EU/1/23/1718/003 14 apvalkotās tabletes (parastā blisterī)
EU/1/23/1718/004 14 apvalkotās tabletes (kalendārajā blisterī)
EU/1/23/1718/005 28 apvalkotās tabletes (parastos blisteros)
EU/1/23/1718/006 28 apvalkotās tabletes (kalendārajos blisteros)
EU/1/23/1718/007 84 apvalkotās tabletes (parastos blisteros)
EU/1/23/1718/008 84 apvalkotās tabletes (kalendārajos blisteros)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

SOTYKTU 6 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SOTYKTU 6 mg tabletes
deucravacitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
KALENDĀRAIS BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SOTYKTU 6 mg tabletes
deucravacitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piektdiena Sestdiena Svētdiena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

SOTYKTU 6 mg apvalkotās tabletes *deucravacitinib*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir SOTYKTU un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms SOTYKTU lietošanas
3. Kā lietot SOTYKTU
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SOTYKTU
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir SOTYKTU un kādam nolūkam to lieto

Kas ir SOTYKTU

SOTYKTU satur aktīvo vielu deikravacitinibu, kas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par tirozīnkināzes 2 (TYK2) inhibitoriem un kas palīdz samazināt ar psoriāzi saistīto iekaisumu.

Kādam nolūkam lieto SOTYKTU

SOTYKTU lieto, lai ārstētu pieaugušos ar vidēji smagu vai smagu “perēkļaino psoriāzi” – iekaisīgu slimību, kas skar ādu un izraisa uz tās sarkanus, zvīņainus, sabiezētus, niezošus un sāpīgus plankumus; tā var skart arī galvas mataino daļu, nagus, plaukstu un pēdas.

Kā SOTYKTU darbojas

SOTYKTU selektīvi bloķē iekaisuma procesā iesaistītā enzīma TYK2 (tirozīnkināzes 2) darbību. Samazinot šī enzīma aktivitāti, SOTYKTU var palīdzēt kontrolēt ar perēkļaino psoriāzi saistīto iekaisumu, mazinot šīs slimības pazīmes (ādas sausumu, plaisāšanu, zvīņošanu, lobīšanos vai atslāņošanu, apsārtumu un asiņošanu), un tāpēc var samazināt tādu simptomus kā niezi, sāpes, dedzinošu, sūrstošu un apspīlētu ādas sajūtu.

Ir pierādīts, ka pacientiem ar psoriāzi SOTYKTU uzlabo arī dzīves kvalitāti. Tas nozīmē, ka slimības ietekme uz Jūsu ikdienas aktivitātēm, attiecībām un citiem faktoriem ir mazāka.

2. Kas Jums jāzina pirms SOTYKTU lietošanas

Nelietojiet SOTYKTU šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret deikravacitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir infekcija, tai skaitā aktīva tuberkuloze (TB), ko Jūsu ārsts uzskata par nozīmīgu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms SOTYKTU lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums šobrīd ir infekcija, kas nepāriet vai rodas atkārtoti;
- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi tuberkuloze (TB);
- ja Jums ir vēzis, jo ārstam būs jāpieņem lēmums, vai drīkstat lietot SOTYKTU;
- ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi vai medicīnisks stāvoklis, kura dēļ Jums var attīstīties sirds slimība (nav zināms, vai SOTYKTU nepaaugstina sirds slimības risku);
- ja Jums ir veidojušies asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija) vai Jūs esat pakļauts šādam riskam. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sāpīgi pietūkusi kāja, sāpes krūtīs vai elpas trūkums, jo šīs ir pazīmes, kas var liecināt par asins recekļiem vēnās. Nav zināms, vai SOTYKTU paaugstina asins recekļu veidošanās risku;
- ja nesen esat vakcinējies vai plānojat vakcināciju.

Ja neesat pārliecināts, vai uz Jums attiecas kāds no iepriekš minētajiem gadījumiem, pirms SOTYKTU lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Bērni un pusaudži

SOTYKTU **nav ieteicams** bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tā lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un SOTYKTU

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam:

- par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot;
- ja nesen esat vakcinējies vai plānojat vakcināciju. SOTYKTU lietošanas laikā Jūs nedrīkstat saņemt noteikta veida vakcīnas (dzīvās vakcīnas).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Šo zāļu ietekme uz bērnu nav zināma.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav gaidāms, ka SOTYKTU varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

SOTYKTU satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

SOTYKTU satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot SOTYKTU

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 6 mg katru dienu. Tablete jānorij vesela, un to var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Tabletes nedrīkst sasmalcināt, sagriezt vai sakošļāt.

Ārsts noteiks, cik ilgi Jums jālieto SOTYKTU.

Konsultējieties ar ārstu, ja pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas Jūsu stāvoklis nav uzlabojies.

Ja esat lietojis SOTYKTU vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis SOTYKTU vairāk, nekā noteikts, pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu. Jums var rasties kāda no blakusparādībām, kuras aprakstītas 4. punktā.

Ja esat aizmirsis lietot SOTYKTU

Ja esat aizmirsis lietot SOTYKTU, lietojiet ierasto devu nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot SOTYKTU

Nepārtrauciet lietot SOTYKTU, ja pirms tam neesat konsultējies ar ārstu. Pārtraucot ārstēšanu, psoriāzes simptomi var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcijas ar tādiem simptomiem kā sāpes rīklē un aizlikts deguns.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- vīrusa infekcija mutes dobumā (piemēram, aukstumpumpas);
- paaugstināts saukta enzīma, ko sauc par kreatinīnfosfokināzi (KFK), līmenis asinīs;
- čūlas mutes dobumā;
- pinnēm līdzīgi izsitumi;
- matu folikulu iekaisums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- jostas roze (*herpes zoster*).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt SOTYKTU

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja ievērojat, ka tabletes ir bojātas vai ir pierādījumi, ka zāļu iepakojums ir ticis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko SOTYKTU satur

Aktīvā viela ir deikravacitinibs. Katra apvalkotā tablete satur 6 mg deikravacitiniba.

Citas sastāvdaļas:

- tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts, bezūdens laktoze, mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidāls hidratēts silīcija oksīds, magnija stearāts;
- tabletes apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols, talks, sarkanais dzelzs oksīds (E172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

SOTYKTU ārējais izskats un iepakojums

SOTYKTU ir apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā tablete rozā krāsā ar apdruku “BMS 895” un “6 mg” vienā pusē (divās rindās), otra tabletes puse ir bez apdrukas.

Apvalkotās tabletes ir iepakotas kalendārajā blisterī vai parastā blisterī, kas satur 7 vai 14 tabletes. Katrā iepakojumā ir 7, 14, 28 vai 84 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Swords Laboratories Unlimited Company
T/A Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Operations
External Manufacturing
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.