

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ 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

ICOTYDE 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ikotrokinra-hydrochlorid odpovídající 200 mg ikotrokinry.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutooranžová až žlutohnědá oválná potahovaná tableta přibližně 19 mm dlouhá a 9 mm široká s vyraženým „200“ na jedné straně a „JNJ“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ICOTYDE je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod vedením a dohledem lékaře se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou ložiskové psoriázy.

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Doporučená dávka přípravku ICOTYDE je 200 mg perorálně jednou denně na lačno (viz Způsob podání).

Pokud pacient po 24 týdnech nevykazuje žádné známky terapeutického přínosu, má se zvážit ukončení léčby. Odpověď pacienta na léčbu se má pravidelně hodnotit. U některých pacientů s ložiskovou psoriázou s počáteční částečnou odpovědí může dojít k následnému zlepšení zdravotního stavu při pokračující léčbě po uplynutí 24 týdnů.

Vynechaná dávka

Pokud se vynechá dávka, je třeba pacienty poučit, aby dávku užili co nejdříve ve stejný den a poté následující den pokračovali v normálním dávkovacím schématu.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů ve věku 65 let a starších není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce ledvin se žádná úprava dávky nedoporučuje. Přípravek ICOTYDE nebyl hodnocen u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu, přičemž u těchto pacientů se smí používat pouze pokud přínosy převáží nad možnými riziky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou ani těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dětí ve věku 12 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg je doporučená dávka stejná jako u dospělých (viz výše).

Bezpečnost a účinnost přípravku ICOTYDE u dětí mladších 12 let nebo u dětí s tělesnou hmotností méně než 40 kg nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

K perorálnímu podání.

Přípravek ICOTYDE potahované tablety se má užívat po probuzení na lačno a zapíjet vodou nejméně 30 minut před příjmem potravy (viz bod 5.2). Potahovaná tableta se musí polykat v celku.

Alternativní způsob podání

U pacientů, kteří mají potíže s polykáním tablety v celku, lze přípravek ICOTYDE 200 mg potahované tablety rozpustit ve vodě.

Pacienti mají vložit jednu potahovanou tabletu přípravku ICOTYDE 200 mg do šálku obsahujícího nejméně 120 ml vody. Rozpuštění potahované tablety může trvat několik minut. Potahovaná tableta se nemusí rozpustit úplně. Směs může mít žlutý, mléčný nebo zakalený vzhled, přičemž ve vodě mohou být vidět malé kousky, které lze bezpečně spolknout. Šálkem je třeba před vypitím jemně kroužit. Je třeba spolknout všechnu směs.

Pacienti mají šálek naplnit dalšími nejméně 120 ml vody, aby se ujistili, že užijí celou dávku, a mají spolknout celý obsah. Potahovaná tableta přípravku ICOTYDE se má užít co nejdříve po rozpuštění ve vodě.

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

Imunizace

O odpovědi na imunizace při léčbě ikotrokinrou nejsou k dispozici žádné údaje. Jako preventivní opatření je před zahájením léčby nutno zvážit dokončení všech pro daný věk příslušných očkování podle platných pokynů pro očkování. Během léčby ikotrokinrou a 3 dny po ukončení léčby ikotrokinrou se nedoporučuje podávání živých vakcín.

Doporučení k podávání živých vakcín novorozencům potenciálně exponovaným během těhotenství jsou uvedeny v bodě 4.6.

Infekce

Léky interagující s imunitním systémem mohou zvyšovat riziko vzniku infekce. Léčba nemá být zahájena u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud se infekce nevyléčí nebo není adekvátně léčena. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky ukazující na klinicky relevantní chronickou nebo akutní infekci. Pokud se u pacienta taková infekce vyvine a/nebo pokud neodpovídá na standardní terapii, pacienta pečlivě sledujte a léčbu ikotrokinrou přerušete, dokud se infekce nevyléčí.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Živé vakcíny/terapeutická infekční agens

Živé vakcíny se během léčby ikotrokinrou a během 3 dní po vysazení ikotrokinry nemají pacientům podávat (viz body 4.4 a 4.6).

Interakce s jinými léčivými přípravky

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí s ikotrokinrou.

Na základě studií *in vitro* není ikotrokinra substrátem, inhibitorem ani induktorem enzymů CYP. Ikotrokinra není substrátem ani inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) ani jiných hlavních lékových transportérů. Žádné lékové interakce se proto nepředpokládají.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání ikotrokinry těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání přípravku ICOTYDE v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Není známo, zda ikotrokinra prostupuje placentou. Podávání živých vakcín novorozencům potenciálně vystaveným ikotrokinře v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje během prvních 3 dnů po narození. Pokud existuje jasný přínos pro individuálního novorozence, lze podávání živé vakcíny zvážit (viz body 4.4 a 4.5).

Kojení

Není známo, zda se ikotrokinra/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly přítomnost ikotrokinry v plazmě sajících potkaních mláďat (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku ICOTYDE.

Fertilita

Vliv ikotrokinry na lidskou fertilitu nebyl hodnocen. Studie fertility na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly mykotické infekce (1,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky ikotrokinry v klinických studiích jsou uvedeny (viz tabulka 1) podle třídy orgánových systémů MedDRA a jsou založeny na následujících konvencích: 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 (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté	Mykotické infekce ^a
	Méně časté	Divertikulitida

^a Mykotické infekce zahrnují tinea pedis (n = 4), tinea versicolor (n = 2), orální kandidózu (n = 2), onychomykózu (n = 1), kožní kandidózu (n = 1), kandidózu močových cest (n = 1), vulvovaginální kandidózu (n = 1), mykotickou infekci kůže (n = 1), mykotickou infekci genitálií (n = 1), mykotickou infekci ucha (n = 1) a mykotickou laryngitidu (n = 1).

Pediatrickí pacienti

Ve dvou klinických studiích se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou bylo ikotrokinrou 200 mg perorálně jednou denně léčeno celkem 72 pediatrických pacientů ve věku 12 až méně než 18 let. Z nich bylo 71 pacientů vystaveno ikotrokinře po dobu nejméně 6 měsíců a 67 pacientů bylo ikotrokinře vystaveno po dobu nejméně jednoho roku. Bezpečnostní profil u dospívajících byl konzistentní s bezpečnostním profilem pozorovaným u celkové hodnocené populace.

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/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly zdravým subjektům bez nežádoucích účinků podávány jednorázové perorální dávky ikotrokinry až 1 000 mg.

Pro případ předávkování žádná specifická léčba neexistuje. Při předávkování podávejte příhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory interleukinu, ATC kód: L04AC28

Mechanismus účinku

Iktrokinra je peptid, který se s vysokou afinitou selektivně váže na receptor IL-23 (IL-23R) a kompetitivně antagonizuje vazbu IL-23. IL-23 je přirozeně se vyskytující cytokin, který se účastní zánětlivých a imunitních odpovědí, nicméně pokud se vytváří v nadbytku, přispívá ke chronickému zánětu spojenému s ložiskovou psoriázou. Iktrokinra inhibuje na IL-23/IL-23R závislé uvolňování prozánětlivých cytokinů.

Farmakodynamické účinky

U hodnocených pacientů s ložiskovou psoriázou byly po léčbě iktrokinrou sníženy sérové hladiny IL-17A, IL-17F, IL-22, β -defensinu-2 a IL-19. Hladiny genové exprese *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-22*, *DEFB4A* a *IL-19* v psoriatické kůži byly normalizovány na hladiny v kůži bez lézí. Bylo také pozorováno snížení tloušťky epidermis a hustoty T-lymfocytů, včetně cytotoxických paměťových T-lymfocytů CD8+.

Imunogenita

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se u pacientů po léčbě iktrokinrou mohou vyvinout protilátky.

Ve čtyřech klinických studiích fáze III trvajících 52 týdnů se protilátky proti iktrokinře vyvinuly u 12,2 % (291/2 387) pacientů léčených iktrokinrou. Žádný z těchto pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti iktrokinře, neměl protilátky, které by byly klasifikovány jako protilátky neutralizující.

Ve dvou klinických studiích fáze III (ICONIC-LEAD a ICONIC-TOTAL) trvajících 52 týdnů se protilátky proti iktrokinře vyvinuly u 32,4 % (23/71) dospívajících pacientů léčených iktrokinrou.

Do 52. týdne nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv protilátek proti léčivu na farmakokinetiku, bezpečnost ani účinnost iktrokinry.

Klinická účinnost

Ložisková psoriáza

Účinnost iktrokinry 200 mg perorálně jednou denně byla hodnocena u 2 492 pacientů (2 420 dospělých pacientů a 72 dospívajících pacientů ve věku 12 let až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg) s ložiskovou psoriázou, kteří byli vhodní pro systémovou terapii nebo fototerapii ve čtyřech randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolovaných studiích fáze III ICONIC-LEAD, ICONIC-TOTAL, ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

Dospělí a dospívající pacienti se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou

Do studie ICONIC-LEAD bylo zařazeno 684 pacientů (618 dospělých a 66 dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších) se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené iktrokinrou v dávce 200 mg perorálně jednou denně nebo do skupiny léčené placebem, a to po dobu 16 týdnů.

Studie ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2 hodnotily 1 497 dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Pacienti byli randomizováni buď do skupiny léčené iktrokinrou v dávce 200 mg perorálně jednou denně, do skupiny léčené deukravacitinibem v dávce 6 mg perorálně jednou denně nebo do skupiny léčené placebem.

V těchto třech studiích byla středně těžká až těžká ložisková psoriáza definována jako skóre IGA (*Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , skóre PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a BSA (*body surface area involvement* – postižení tělesného povrchu) ≥ 10 %.

Ve všech třech těchto studiích 67 % pacientů byli muži a 76 % pacientů byli běloši. Věkový průměr byl 45 (rozmezí: 12 až 86) let, průměrná výchozí tělesná hmotnost byla 88 (rozmezí: 39 až 211) kg u dospělých a 73 (rozmezí: 41 až 130) kg u dospívajících, 3 % byla ve věku 12 let až méně než 18 let a 10 % bylo ve věku ≥ 65 let. Při zahájení měli pacienti medián postiženého BSA 20,5 %, medián skóre PASI 18 a 14 % dospělých a 4,5 % dospívajících mělo v anamnéze psoriatickou artritidu. Podíl pacientů s výchozím skóre IGA 3 [středně těžká] a 4 [těžká] byl 78 %, respektive 22 %. Při zahájení podstoupila 72 % předchozí systémovou léčbu, 32 % pacientů předtím dostávala fototerapii a 28 % předtím dostávalo biologickou léčbu (látky anti-TNF: 13 %, inhibitory IL-12/23: 8 %, inhibitory IL-23: 9 % a inhibitory IL-17: 9 %).

Účinnost ikotrokinry byla hodnocena s ohledem na celkové onemocnění kůže, specifická místa na těle (kštiny, genitálie, nehty a ruka/noha), pacientem hlášené výsledky a dopad na kvalitu života. Koprímárními cílovými parametry byly podíl pacientů, kteří dosáhli (1) IGA zahojeno nebo minimální (IGA 0/1) se zlepšením z výchozích hodnot nejméně o dva stupně, a (2) odpovědi PASI 90 v 16. týdnu versus placebo. Hlavní klinické výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Souhrn klinických odpovědí u dospělých a dospívajících pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou

	ICONIC-LEAD		ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
Cílový parametr	Ikotrokinra (N = 456) n (%)	Placebo (N = 228) n (%)	Ikotrokinra (N = 311) n (%)	Deukravacitinib (N = 307) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	Ikotrokinra (N = 320) n (%)	Deukravacitinib (N = 322) n (%)	Placebo (N = 81) n (%)
Koprímární cílové parametry^a								
IGA 0 nebo 1 a zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně								
16. týden	295 (65 %)	19 (8 %)	213 (68 %)	154 (50 %) ^c	17 (11 %)	227 (71 %)	177 (55 %) ^c	7 (9 %)
Rozdíl oproti placebo, % (95% CI)	--	56 % (50 %, 62 %) ^b	--	--	58 % (50 %, 64 %) ^b	--	--	63 % (53 %, 70 %) ^b
24. týden	--	--	230 (74 %)	161 (52 %) ^c	--	220 (69 %)	179 (56 %) ^c	--
PASI 90								
16. týden	226 (50 %)	10 (4,4 %)	171 (55 %)	91 (30 %) ^c	6 (3,8 %)	184 (58 %)	111 (34 %) ^c	1 (1,2 %)
Rozdíl oproti placebo, % (95% CI)	--	45 % (40 %, 50 %) ^b	--	--	51 % (44 %, 57 %) ^b	--	--	57 % (49 %, 62 %) ^b
24. týden	--	--	205 (66 %)	127 (41 %) ^c	--	208 (65 %)	141 (44 %) ^c	--
Klíčové sekundární cílové parametry								
IGA 0								
16. týden	152 (33 %)	3 (1,3 %) ^b	114 (37 %)	48 (16 %) ^c	3 (1,9 %) ^b	118 (37 %)	57 (18 %) ^c	1 (1,2 %) ^b
24. týden	--	--	150 (48 %)	63 (21 %) ^c	--	128 (40 %)	68 (21 %) ^c	--
PASI 100								
16. týden	123 (27 %)	1 (0,4 %) ^b	97 (31 %)	34 (11 %) ^c	2 (1,3 %) ^b	102 (32 %)	46 (14 %) ^c	1 (1,2 %) ^b
24. týden	--	--	129 (41 %)	49 (16 %) ^c	--	107 (33 %)	52 (16 %) ^c	--
ss-IGA 0/1 (kštiny) a zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně								
N ^d	405	200	261	--	134	268	--	70
16. týden	293 (72 %)	30 (15 %) ^b	189 (72 %)	--	28 (21 %) ^b	199 (74 %)	--	13 (19 %) ^b

IGA = Investigator's Global Assessment (celkové hodnocení zkoušejícím); CI = interval spolehlivosti; ss-IGA = scalp specific Investigator's Global Assessment (celkové hodnocení zkoušejícím specifické pro kštiny); PASI = Psoriasis Area and Severity Index (index plochy a závažnosti postižení psoriázou)

^a Koprímární cílové parametry porovnávají iktrokinru s placebem v 16. a 24. týdnu. Klíčové sekundární cílové parametry porovnávají iktrokinru s deukravacitinibem v 16. a 24. týdnu.

^b $p < 0,001$ pro srovnání mezi iktrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^c $p < 0,001$ pro srovnání mezi iktrokinrou a deukravacitinibem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^d Zahnuje pacienty s výchozím skóre ss-IGA ≥ 2 .

Ve studii ICONIC-LEAD dosáhl významně vyšší podíl pacientů randomizovaných do skupiny léčené iktrokinrou v porovnání s placebem ve 4. týdnu PASI 75 (14,9 % resp. 2,2 %, hodnota $p < 0,002$) a v 8. týdnu PASI 90 v porovnání s placebem (21 % resp. 1,3 %, hodnota $p < 0,001$). Podobná odpověď byla pozorována ve studiích ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

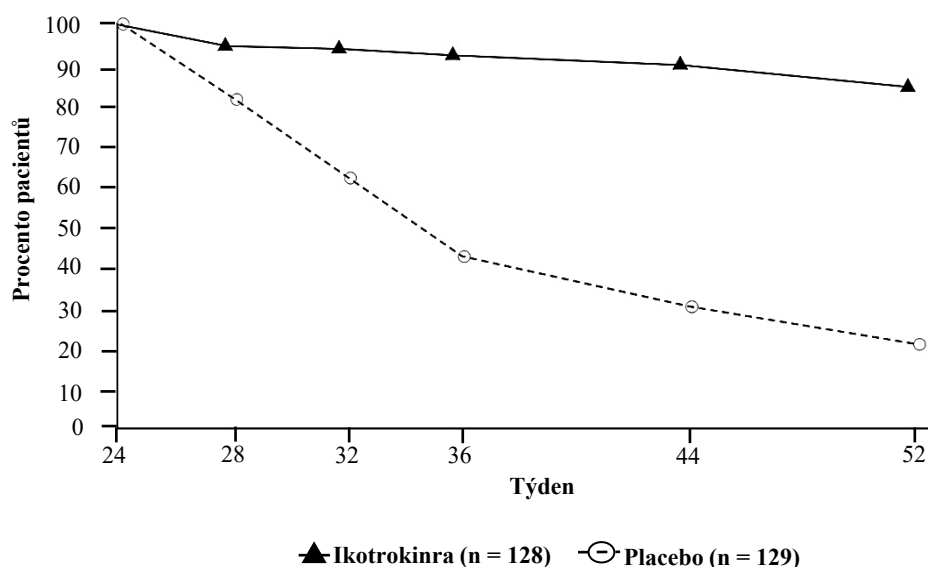
Udržení a trvalost odpovědi do 52. týdne (ICONIC-LEAD)

Dospělí pacienti, kteří byli při zahájení randomizováni do skupiny léčené ikotrokinrou v dávce 200 mg perorálně jednou denně a ve 24. týdnu byli PASI 75 respondéry nebo IGA 0 nebo 1 respondéry, byli opětovně randomizováni buď do skupiny, která pokračovala v léčbě ikotrokinrou v dávce 200 mg, nebo do skupiny, u které byla léčba vysazena (tj. dostávala placebo), a byli sledováni do 52. týdne.

U dospělých pacientů, kteří byli ve 24. týdnu opětovně randomizováni a měli odpověď PASI 90, si udrželo odpověď v 52. týdnu 84 % (108/128) pacientů, kteří pokračovali v léčbě ikotrokinrou, v porovnání s 21 % (27/129) pacientů randomizovaných do skupiny léčené placebem. U pacientů opětovně randomizovaných do skupiny léčené placebem byl medián doby do ztráty odpovědi PASI 75 16 týdnů a do ztráty odpovědi PASI 90 přibližně 10 týdnů.

Obrázek 1 zobrazuje procenta pacientů, kteří si ve studii ICONIC-LEAD po opětovné randomizaci ve 24. týdnu uchovali odpověď PASI 90 do 52. týdne.

Obrázek 1: Míra odpovědi PASI 90 u dospělých pacientů, kteří ve studii ICONIC-LEAD byli ve 24. týdnu respondéry PASI 90, po randomizaci ve 24. týdnu

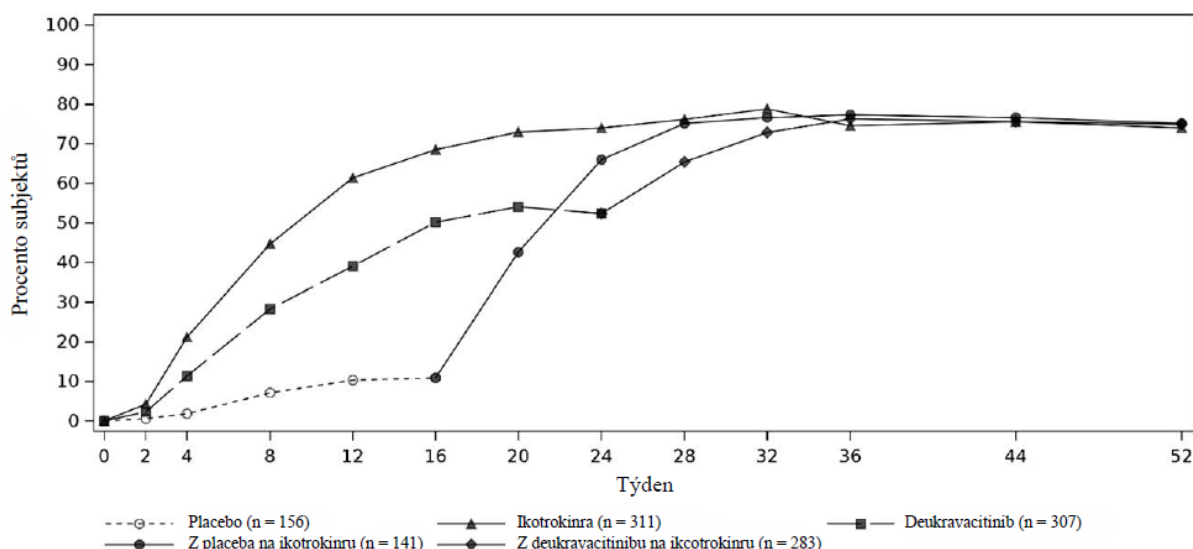


Odpověď v čase do 52. týdne

Ve studii ICONIC-ADVANCE 1 vykazovala u dospělých pacientů ikotrokinra časný nástup účinku s odpověďmi IGA 0/1 se zlepšením z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně, který byl pozorován již ve 4. týdnu, s pokračujícím zlepšováním do 24. týdne a jeho udržení do 52. týdne (viz obrázek 2).

Podobné odpovědi byly pozorovány ve studiích ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2 do 52. týdne.

Obrázek 2: Podíl dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou s odpovědí IGA 0/1 se zlepšením z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně do 52. týdne (ICONIC-ADVANCE 1)



Kvalita života související se zdravím /výsledky hlášené pacientem (ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2)

Tabulka 3: Souhrn výsledků hlášených pacientem u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2)

Cílový parametr	ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
	Ikotrokinra (N = 311) n (%)	Deukravacitinib (N = 307) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	Ikotrokinra (N = 320) n (%)	Deukravacitinib (N = 322) n (%)	Placebo (N = 81) n (%)
Skóre příznaků PSSD 0						
N ^a	286	272	142	296	282	70
8. týden	24 (8 %)	--	3 (2,1 %) ^b	27 (9 %)	--	1 (1,4 %) ^c
16. týden	68 (24 %)	25 (9 %) ^d	4 (2,8 %) ^e	64 (22 %)	36 (13 %) ^f	0 ^e
Numerická stupnice (Numeric Rating Scale – NRS) svědění PSSD (zlepšení o ≥ 4 body)						
N ^g	251	236	115	256	242	60
4. týden	56 (22 %)	--	8 (7 %) ^e	54 (21 %)	--	3 (4,9 %) ^h
16. týden	155 (62 %)	127 (54 %) ⁱ	19 (17 %) ^e	154 (60 %)	125 (52 %) ⁱ	9 (15 %) ^e
Skóre DLQI 0/1						
N ^j	304	294	149	317	318	80
16. týden	172 (57 %)	121 (41 %) ⁱ	17 (11 %) ⁱ	168 (53 %)	127 (40 %) ⁱ	11 (14 %) ⁱ

PSSD = deník příznaků a projevů psoriázy; *Psoriasis Symptoms and Signs Diary*; DLQI = *Dermatology Life Quality Index* NRS = *Numeric Rating Scale*

^a Zahrnuje pacienty s výchozím skóre příznaků PSSD > 0.

^b $p = 0,011$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^c $p = 0,025$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^d $p < 0,001$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a deukravacitinibem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^e $p < 0,001$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^f $p = 0,005$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a deukravacitinibem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

^g Zahrnuje pacienty s výchozím skóre svědění PSSD ≥ 4 .

^h $p < 0,008$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.

ⁱ Tyto cílové parametry nebyly kontrolovány s ohledem na multiplicitu.

^j Zahrnuje pacienty s výchozím skóre DLQI > 1.

V 16. týdnů byly ve studii ICONIC-LEAD u dospělých a dospívajících pacientem hlášené výsledky srovnatelné s výsledky pozorovanými ve studiích ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

Dospělí a dospívající s ložiskovou psoriázou postihující zvláštní oblasti (kštice, genitálie a ruce/nohy)

Do studie ICONIC-TOTAL byli zařazeni dospělí a dospívající pacienti s ložiskovou psoriázou, u kterých selhala alespoň jedna topická léčba ložiskové psoriázy. Pacienti navíc měli mít alespoň středně těžkou psoriázu ve kštici, na genitáliích nebo na rukou/nohou.

Celkem 311 pacientů (305 dospělých a 6 dospívajících pacientů) bylo randomizováno buď do skupiny léčené ikotrokinrou v dávce 200 mg perorálně jednou denně, nebo do skupiny léčené placebem, a to po dobu 16 týdnů; 64 % byli muži a 78 % byli běloši. Věkový průměr byl 45 (rozmezí: 12 až 87) let, průměrná výchozí tělesná hmotnost byla 86 (rozmezí: 40 až 246) kg, 1,9 % bylo ve věku 12 let až méně než 18 let a 8 % bylo ve věku ≥ 65 let. Podíl pacientů s postižením BSA 1 % až méně než 10 % byl 36 % a medián postižení BSA byl 12 %. Podíl pacientů s výchozím skóre IGA 2 [lehká], 3 [středně těžká] a 4 [těžká] byl 5 %, 73 %, resp. 22 %. Podíl pacientů se skóre pro kštici specifického celkového hodnocení zkoušejícím (*scalp-specific Investigator's Global Assessment* - ss-IGA) 3 nebo vyšším byl 81 %. Podíl pacientů s výchozím skóre statického celkového hodnocení genitálií zkoušejícím (*Static Physician's Global Assessment of Genitalia* - sPGA-G) 3 nebo vyšším byl 45 %. Podíl pacientů se skóre celkového hodnocení rukou a nohou (*Physician's Global Assessment of Hands and Feet* - hf-PGA) 3 nebo vyšším byl 23 %. Subpopulace s postižením kštice, genitálií a rukou/nohou se vzájemně nevylučují. Při zahájení 73 % předtím dostávala systémovou terapii, 39 % pacientů předtím podstoupilo fototerapii a 33 % předtím dostávala biologickou terapii (látky anti-TNF: 14 %, inhibitory IL-12/23: 9 %, inhibitory IL-23: 12 % a inhibitory IL-17: 9 %).

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří v 16. týdnu dosáhli skóre IGA 0 nebo 1 a zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně. Hlavní klinické výsledky jsou uvedeny v tabulce 4.

Tabulka 4: Souhrn výsledků účinnosti u dospělých (n = 305) a dospívajících (n = 6) pacientů s ložiskovou psoriázou postihující zvláštní oblasti (kštice, genitálie a ruce/nohy) (ICONIC-TOTAL)

Cílový parametr	Ikotrokinra (N = 208) n (%)	Placebo (N = 103) n (%)
Primární cílový parametr		
IGA 0 nebo 1 a zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně		
16. týden ^a	118 (57 %)	6 (6 %) ^b
Rozdíl oproti placebu, % (95% CI)		51% (42 %, 59 %) ^b
Klíčové sekundární cílové parametry		
ss-IGA 0/1 (kštice)		
N ^c	167	85
16. týden	110 (66 %)	9 (11 %) ^b
Svědění ve kštici (zlepšení o ≥ 4 body)		
N ^d	131	58
16. týden	77 (59 %)	5 (9 %) ^e
sPGA-G 0/1 (genitálie)		
N ^f	98	42
16. týden	75 (77 %)	9 (21 %) ^b
GPSS svědění genitálií (zlepšení o ≥ 4 body)		
N ^g	69	31
16. týden	44 (64 %)	4 (13 %) ^e
Skóre položky 2 GenPs-SFQ 0/1 (genitálie)		
N ^h	55	25
16. týden	44 (80 %)	9 (36 %) ^e
hf-PGA 0/1 (ruce/nohy)		
N ⁱ	48	23
16. týden	20 (42 %)	6 (26 %) ^j

IGA = Investigator's Global Assessment; CI = interval spolehlivosti; ss-IGA = scalp-specific Investigator's Global Assessment; s-PGA-G = Static Physician's Global Assessment of Genitalia; GPSS = Genital Psoriasis Symptoms Scale; GenPs-SFQ = Genital Psoriasis Sexual Frequency Questionnaire; hf-PGA = Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; NRS = numerická hodnotící stupnice.

- a Primární cílový parametr porovnávající ikotrokinru s placebem.
- b $p < 0,001$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.
- c Zahrnuje pacienty s výchozím skóre ss-IGA ≥ 3 .
- d Zahrnuje pacienty s výchozím numerickým (numeric rating scale – NRS) skóre svědění ve křtici ≥ 4 a výchozím skóre ss-IGA ≥ 3 .
- e $p = 0,008$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu.
- f Zahrnuje pacienty s výchozím skóre sPGA-G ≥ 3 .
- g Zahrnuje pacienty s výchozím NRS skóre GPSS svědění genitálií ≥ 4 a výchozím skóre sPGA-G ≥ 3 .
- h Zahrnuje pacienty s výchozím skóre položky 2 GenPs-SFQ ≥ 2 a výchozím skóre sPGA-G ≥ 3 .
- i Zahrnuje pacienty s výchozím skóre hf-PGA ≥ 3 .
- j $p = 0,144$ pro srovnání mezi ikotrokinrou a placebem, upraveno s ohledem na multiplicitu (nevýznamné).

Ve studii ICONIC-LEAD bylo u pacientů léčených ikotrokinrou v porovnání s pacienty léčenými placebem v 16. týdnu pozorováno výraznější zlepšení (snížení) psoriázy nehtů, měřeno průměrným procentem změny *Nail Psoriasis Severity Index* (mNAPSI) z výchozích hodnot (ikotrokinra: -37,9 %; placebo: 1,7 %). Tyto účinky byly pozorovány do 24. týdne.

U pacientů s psoriázou ve křtici, na genitáliích, rukou/nohou, nehtech při zahájení studii ICONIC-LEAD, ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2 vedla léčba ikotrokinrou ke konzistentním zlepšením. Tyto účinky byly pozorovány do 24. týdne.

Pediatrická populace

Účinnost ikotrokinry byla hodnocena u 72 dospívajících ve věku 12 let a starších a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg.

Ve studii ICONIC-LEAD 44 % byli chlapci a 73 % byli běloši. Průměrný věk dospívajících byl 15 (rozmezí: 12 až 17) let a průměrná tělesná hmotnost byla 73 (rozmezí: 41 až 130) kg. Při zahájení byla frekvence středně závažné až závažné ložiskové psoriázy, medián PASI a medián postižené plochy povrchu těla u dospívajících a dospělých srovnatelné. Dospívající měli medián postižení BSA 23 % a medián výchozího skóre PASI 18. Ve studii ICONIC-LEAD byly při zahájení podíly dospívajících s psoriázou ve křtici (97 %) nebo s psoriázou na genitáliích (38 %) srovnatelné s podíly u dospělých (94 %, respektive 37 %). Při zahájení měl v porovnání s dospívajícími (33 %) psoriázu na rukou/nohou vyšší podíl dospělých - 47 %. Při zahájení 52 % dospívajících předtím dostávala systémovou terapii, 20 % předtím dostávalo fototerapii a 23 % předtím dostávala biologickou terapii (látky anti-TNF: 12 %, inhibitory IL-12/23: 4,5 %, inhibitory IL-23: 1,5 % a inhibitory IL-17: 9 %). Podle předpokladu bylo v porovnání s dospělými používání předchozí systémové terapie u dospívajících nižší. Výsledky u dospívajících ze studie ICONIC-LEAD jsou uvedeny v tabulce 5 (cílové parametry nebyly kontrolovány s ohledem na multiplicitu).

Tabulka 5: Souhrn klinických odpovědí a pacientem hlášených výsledků u dospívajících se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou (ICONIC-LEAD)

Cílový parametr	(N = 44) n (%)	Placebo (N = 22) n (%)
IGA 0 nebo 1 a zlepšení z výchozích hodnot o ≥ 2 stupně		
16. týden	37 (84 %)	6 (27 %)
IGA 0		
16. týden	18 (41 %)	1 (4,5 %)
PASI 90		
16. týden	31 (70 %)	3 (14 %)
PASI 100		
16. týden	13 (30 %)	1 (4,5 %)
Skóre CDLQI 0/1^a		
N	40	19
16. týden	27 (68 %)	2 (11 %)

Míra krátkodobé odpovědi u dospívajících v ICONIC-LEAD ve 16. týdnů byla srovnatelná s mírou odpovědi u dospělé populace. Kohorta dospívajících se neúčastnila randomizované fáze vysazení. Otevřená data podporují klinicky významný přínos u dospívajících s pokračující léčbou ikotrokinrou do 52. týdne. Srovnávací údaje z 52. týdne napříč studiemi podporují podobné dlouhodobé míry odezvy u dospívajících a dospělých.

Ve studii ICONIC-TOTAL bylo zařazeno pouze 6 dospívajících. Početně větší podíl dospívajících ve věku 12 let a starších léčených ikotrokinrou dosáhl v porovnání s placebem v 16. týdnů skóre IGA 0 nebo 1 a zlepšení z výchozích hodnot ≥ 2 (67 % u ikotrokinry [N = 3] vs. 0 u placeba [N = 3]). Od 16. do 52. týdne byla léčba u obou, dospělých i dospívajících, otevřená a nekontrolovaná.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ikotrokinra je sloučenina s nízkou rozpustností a nízkou permeabilitou.

U zdravých subjektů je medián (rozmezí) T_{max} ikotrokinry po perorálním podání 2,00 (0,25-8,00) hodin. Průměrné C_{max} a průměrné AUC_{∞} ikotrokinry byly 3,62 ng/ml, respektive 44,8 ng.h/ml.

Při opakovaném podávání ikotrokinry jednou denně se předpokládá, že ustáleného stavu se dosáhne za 3 dny s minimální kumulací, což je v souladu s jejím terminálním poločasem.

Interindividuální variabilita C_{max} a AUC_{∞} mezi subjekty byla odhadnuta na 26,7 %, respektive 19,6 %. Interindividuální variabilita C_{max} a AUC_{∞} u jednoho subjektu byla odhadnuta na 35,6 %, respektive 20,7 %.

Na základě neklinických údajů byla absolutní biologická dostupnost ikotrokinry < 1 %.

Vliv potravy

U zdravých subjektů v porovnání se stavem nalačno snižovalo současné podání jedné dávky ikotrokinry 200 mg perorálně s vysoce kalorickým jídlem o vysokém obsahu tuku AUC_{∞} a C_{max} ikotrokinry o 43 %, respektive o 59 %. Ikotrokinru je nutno užívat po probuzení nejméně 30 minut před jídlem.

Perorální podání jedné 200mg tablety ikotrokinry s kofeinem nevedlo k žádnému rozdílu v expozici.

Současné perorální podání jedné 200mg tablety ikotrokinry s plnotučným mlékem snižovalo C_{max} o 33 % a AUC_{∞} o 24 % v porovnání se současným podáním s vodou.

Distribuce

Ikotrokinra je z 52 % navázána na plazmatické proteiny. Poměr rozdělení mezi krev a plazmu byl 0,53. Distribuční objem (V/F) v ustáleném stavu je 92 800 litrů.

Biotransformace

Ikotrokinra je peptid a hlavní látkou související s léčivým přípravkem je intaktní léčivá látka v plazmě. Ikotrokinra se metabolizuje katabolismem peptidů na menší peptidy a nemetabolizuje se enzymy CYP.

Eliminace

Medián terminálního poločasu ($t_{1/2}$) ikotrokinry je 12 hodin. Clearance po perorálním podání (Cl/F) je 6 550 l/h.

Většina léčivé látky se nevstřebává, přičemž po perorálním podání 10 až 1 000 mg se 37 % až 81 % intaktního léčiva nachází po dobu až 24 hodin v nezměněné formě ve stolici. V moči se jako intaktní léčivo našlo méně než 0,001 % podané dávky.

Hlavní cestou eliminace absorbovaného léčiva je renální clearance.

Linearita

Po perorálním podání se u zdravých subjektů v dávkovém rozmezí 10 až 1 000 mg (přibližně 0,05 až 5násobek doporučené dávky) $C_{\max}$ a AUC ikotrokinry zvyšovaly téměř na dávce závislým způsobem.

Imunogenita

U ikotrokinrou léčených pacientů, u kterých se vyvinuly protilátky proti léčivu, populační farmakokinetická analýza využívající sloučené údaje ze čtyř klinických studií fáze III do 52. týdne ukázala, že v porovnání se pacienty, u kterých se protilátky proti léčivu nevyvinuly, se $C_{\max}$ zvýšilo 1,2násobně a AUC 1,3násobně.

Do 52. týdne nebyl identifikován žádný klinicky významný vliv protilátek proti léčivu na farmakokinetiku, bezpečnost ani účinnost ikotrokinry.

Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy nemá věk (12 až 87 let), pohlaví, rasa, etnicita na farmakokinetiku ikotrokinry klinicky významný vliv.

Tělesná hmotnost

Clearance a distribuční objem ikotrokinry se po perorálním podání zvyšovaly se zvyšující se tělesnou hmotností (39 až 211 kg). Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace (věk 12 let až méně než 18 let)

U pediatrických pacientů s ložiskovou psoriázou ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 40 kg nebyl v porovnání s dospělými pozorován žádný významný rozdíl v systémové expozici ikotrokinře.

Starší osoby

V populační farmakokinetické analýze neměl věk na farmakokinetiku ikotrokinry významný vliv.

Porucha funkce ledvin

AUC_{∞} ikotrokinry se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 15$ až < 30 ml/min) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90$ ml/min) zvýšilo 2,47násobně, respektive 2,78násobně. Lehká porucha funkce ledvin ($eGFR \geq 60$ až < 90 ml/min) neměla na základě populační farmakokinetické analýzy na expozici ikotrokinře žádný vliv. Pacienti s onemocněním ledvin v terminálním stádiu ($eGFR < 15$ ml/min) ani pacienti na dialýze studováni nebyli (viz bod 4.2).

$C_{\max}$ ikotrokinry se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min) a těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR \geq 15$ až < 30 ml/min) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin ($eGFR \geq 90$ ml/min) zvýšilo 1,79násobně, respektive 1,27násobně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly s ikotrokinrou žádné formální farmakokinetické studie provedeny. Není pravděpodobné, že by změny jaterních funkcí měly na eliminaci ikotrokinry nějaký vliv, protože ikotrokinra se jaterními cestami nemetabolizuje.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Ikotrokinra nebyla u potkanů ani králíků při mateřských expozicích odpovídajících nejméně 95násobku maximální doporučené humánní dávky (MRHD), respektive na základě nevázaného AUC, ani embryotální, ani teratogenní. U králíků byl při mateřských expozicích odpovídajících 95násobku MRHD na základě nevázaného AUC pozorován úbytek tělesné hmotnosti matky, snížený příjem potravy u matky a zániky březosti.

Ikotrokinra neměla při mateřských expozicích odpovídajících 127násobku MRHD na základě celkového AUC žádný vliv na prenatální a postnatální vývoj. I když v potkaním mléce přímo měřena nebyla, byla ikotrokinra detekována v plazmě sajících potkaních mláďat. 12. den po vrhu byl průměrný poměr koncentrace ikotrokinry v mláděti a v mateřské plazmě 0,042 až 0,29.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Krospovidon (E 1202)

Magnesium-stearát (E 572)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza (koloidní bezvodý oxid křemičitý a mikrokrytalická celulóza)

Potahová vrstva tablety

Glycerol-monooktanodekanoát typ 1 (E 471)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu (E 1209)

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)

Mastek (E 553b)

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička

Uchovávejte v původním obalu a lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr

Potahované tablety jsou zabaleny do perforovaných jednodávkových blistrů z hliníkové/hliníkové fólie.

- Jednotková balení obsahující 7 x 1 potahovanou tabletu (1 blistrový strip po 7 tabletách) nebo 28 x 1 potahovanou tabletu (4 blistrové stripy, každý po 7 tabletách).
- Vícečetná balení obsahující 84 (3 balení po 28 x 1) potahovaných tablet.

Lahvička

Lahvička z HDPE se silikagelovým vysoušedlem a polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet. Pacienty je nutno poučit, aby vysoušedlo ponechali v lahvičce a aby jej nepolykali.

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/26/2063/001
EU/1/26/2063/002
EU/1/26/2063/003
EU/1/26/2063/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2026

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