

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ICOTYDE 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera ikotrokinry chlorowodorek w ilości odpowiadającej 200 mg ikotrokinry.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Owalna tabletka powlekana o barwie od żółtawo-pomarańczowej do żółtawo-brązowej, o długości około 19 mm i 9 mm szerokości, z wytłoczonym napisem „200” po jednej stronie i „JNJ” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ICOTYDE jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych oraz młodzieży w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej.

Dorośli i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Zalecana dawka produktu ICOTYDE wynosi 200 mg doustnie raz na dobę na czczo (patrz Sposób podawania).

Jeśli po 24 tygodniach u pacjenta nie ma oznak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia. Należy regularnie oceniać odpowiedź pacjenta na leczenie. U niektórych pacjentów z łuszcycą plackowatą, u których początkowo wystąpiła częściowa odpowiedź, może nastąpić poprawa przy kontynuacji leczenia po 24 tygodniach.

Pominięta dawka

W przypadku pominięcia dawki należy poinstruować pacjenta, aby przyjął dawkę jak najszybciej tego samego dnia, a następnego dnia powrócił do normalnego schematu dawkowania.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania produktu ICOTYDE u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek i produkt ten należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku od 12 do poniżej 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych (patrz powyżej).

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ICOTYDE u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub dzieci o masie ciała poniżej 40 kg. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane ICOTYDE należy przyjmować po przebudzeniu, na czczo, popijając wodą, co najmniej 30 minut przed posiłkiem (patrz punkt 5.2). Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości.

Alternatywny sposób podawania

W przypadku pacjentów mających trudności z połknięciem tabletek w całości, tabletkę powlekaną ICOTYDE 200 mg można rozproszyć w wodzie.

Pacjenci powinni umieścić jedną tabletkę powlekaną ICOTYDE 200 mg w kubku zawierającym co najmniej 120 ml wody. Rozproszenie tabletki powlekanej może potrwać kilka minut. Tabletkę powlekaną może nie rozproszyć się całkowicie. Mieszanina może mieć żółty lub mleczny kolor lub mętny wygląd, a w wodzie mogą być widoczne małe cząstki, które można bezpiecznie połknąć. Przed wypiciem należy delikatnie wymieszać zawartość kubka. Należy wypić całą mieszaninę.

Pacjenci powinni napełnić kubek dodatkową porcją wody w ilości co najmniej 120 ml, aby upewnić się, że cała dawka zostanie przyjęta, i wypić całą zawartość. Tabletkę powlekaną ICOTYDE należy przyjąć jak najszybciej po rozproszeniu w wodzie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotne klinicznie, czynne zakażenia (np. czynna gruźlica, patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepienia

Brak danych dotyczących odpowiedzi na szczepienia podczas leczenia ikotrokiną. Jako środek ostrożności przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie wszystkich szczepień

odpowiednich dla wieku pacjenta, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas leczenia ikotrokinrą oraz w ciągu 3 dni po zaprzestaniu jej stosowania.

Zalecenia dotyczące podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje noworodkom, które mogły być narażone na działanie produktu w okresie ciąży, znajdują się w punkcie 4.6.

Zakażenia

Leki oddziałujące na układ odpornościowy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakażenia. Nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie, czynnym zakażeniem do czasu jego ustąpienia lub odpowiedniego leczenia. Należy poinstruować pacjentów, aby zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych sugerujących klinicznie istotne, przewlekłe lub ostre zakażenie. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie i (lub) nie reaguje on na standardowe leczenie, należy ściśle monitorować pacjenta i przerwać podawanie ikotrokinry do czasu ustąpienia zakażenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje/terapeutyczne czynniki zakaźne

Nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje pacjentom będącym w trakcie leczenia ikotrokinrą oraz w ciągu 3 dni po zakończeniu stosowania ikotrokinry (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji leków z ikotrokinrą.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że ikotrokinra nie jest substratem, inhibitorem ani induktorem enzymów CYP. Ikotrokinra nie jest substratem ani inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) ani innych głównych transporterów leków. Dlatego nie przewiduje się interakcji z innymi lekami.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania ikotrokinry u kobiet w ciąży są ograniczone lub ich brakuje (mniej niż 300 przypadków ciąży). Badania na zwierzętach nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu ICOTYDE w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy ikotrokinra przenika przez łożysko. Jako środek ostrożności nie zaleca się podawania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje w ciągu pierwszych 3 dni po urodzeniu noworodkom, które mogły być narażone na działanie ikotrokinry w czasie ciąży. Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ikotrokinra i jej metabolity przenikają do mleka matki. Dostępne dane farmakokinetyczne, uzyskane w badaniach na zwierzętach, wykazały obecność ikotrokinry w osoczu karmionych młodych szczurów (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub przerwaniu/powstrzymaniu się od leczenia produktem ICOTYDE, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Wpływ ikotrokinry na płodność u ludzi nie został oceniony. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośrednie ani pośrednie szkodliwe działanie w odniesieniu do płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt ICOTYDE nie ma wpływu lub ma znikomy wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia grzybicze (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem ikotrokinry, odnotowane w badaniach klinicznych, zostały wymienione (patrz tabela 1) zgodnie z klasyfikacją MedDRA według układów i narządów oraz oparte są na następujących konwencjach: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	często	zakażenia grzybicze ^a
	niezbyt często	zapalenie uchyłków jelita

^a Do zakażeń grzybiczych zaliczają się: grzybica stóp (n=4), łupież pstry (n=2), kandydoza jamy ustnej (n=2), grzybica paznokci (n=1), kandydoza skóry (n=1), kandydoza dróg moczowych (n=1), kandydoza sromu i pochwy (n=1), zakażenie grzybicze skóry (n=1), zakażenie grzybicze narządów płciowych (n=1), zakażenie grzybicze ucha (n=1) oraz zapalenie grzybicze krtani (n=1).

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łącznie 72 pacjentów w wieku od 12 do poniżej 18 lat było leczonych ikotrokinrą w dawce 200 mg doustnie raz na dobę. Spośród nich 71 pacjentów było narażonych na działanie ikotrokinry przez co najmniej 6 miesięcy, a 67 pacjentów przez co najmniej rok. Profil bezpieczeństwa u młodzieży był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w całej populacji badanej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawanie doustne zdrowym osobom pojedynczych dawek ikotrokinry do 1000 mg nie powodowało działań niepożądanych.

W przypadku przedawkowania nie ma konkretnego leczenia. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC28

Mechanizm działania

Ikotrokinra jest peptydem, który selektywnie wiąże się z receptorem IL-23 (IL-23R) z wysokim powinowactwem i konkurencyjnie antagonizuje wiązanie IL-23. IL-23 to naturalnie występująca cytokina, która bierze udział w reakcjach zapalnych i immunologicznych, ale gdy jest wytwarzana w nadmiarze, przyczynia się do przewlekłego stanu zapalnego związanego z łuszczycą plackowatą. Ikotrokinra hamuje, zależne od IL-23/IL-23R, uwalnianie cytokin prozapalnych.

Działanie farmakodynamiczne

U ocenianych pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenia IL-17A, IL-17F, IL-22, β -defensyny-2 i IL-19 w surowicy uległy obniżeniu po leczeniu ikotrokinrą. Poziomy ekspresji genów IL-17A, IL-17F, IL-22, DEFB4A i IL-19 w skórze łuszczycowej uległy normalizacji do skóry bez zmian chorobowych. Zaobserwowano również zmniejszenie grubości naskórka oraz liczby komórek T, w tym komórek pamięci T CD8+ rezydujących w tkankach.

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów mogą pojawić się przeciwciała po leczeniu ikotrokinrą.

W czterech badaniach klinicznych III fazy, trwających do 52. tygodnia, u 12,2% (291/2387) pacjentów leczonych ikotrokinrą wytworzyły się przeciwciała przeciwko ikotrokinrze. Spośród tych pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko ikotrokinrze, u żadnego nie stwierdzono obecności przeciwciał zaklasyfikowanych jako przeciwciała neutralizujące.

W dwóch badaniach klinicznych III fazy (ICONIC-LEAD i ICONIC-TOTAL), trwających do 52. tygodnia, u 32,4% (23/71) nastoletnich pacjentów leczonych ikotrokinrą wytworzyły się przeciwciała przeciwko ikotrokinrze.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu przeciwciał przeciwciałekowych na farmakokinetykę, bezpieczeństwo lub skuteczność ikotrokinry do 52. tygodnia.

Skuteczność kliniczna

Łuszczyca plackowata

Skuteczność ikotrokinry w dawce 200 mg, przyjmowanej doustnie raz na dobę, oceniano u 2492 pacjentów (2420 pacjentów dorosłych oraz 72 pacjentów nastoletnich w wieku od 12 lat do poniżej 18 lat i masie ciała co najmniej 40 kg) z łuszczycą plackowatą, którzy kwalifikowali się do leczenia ogólnoustrojowego lub fototerapii, w czterech randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo i (lub) aktywnym lekiem

porównawczym: ICONIC-LEAD, ICONIC-TOTAL, ICONIC-ADVANCE 1 oraz ICONIC-ADVANCE 2.

Dorośli i młodzież z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Do badania ICONIC-LEAD włączono 684 pacjentów (618 osób dorosłych i 66 pacjentów nastoletnich w wieku od 12 lat) z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej doustnie 200 mg ikotrokinry raz na dobę lub placebo przez 16 tygodni.

W badaniach ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2 oceniano 1497 dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej doustnie ikotrokinrę w dawce 200 mg raz na dobę, deukrawacytynib w dawce 6 mg doustnie raz na dobę lub placebo.

W tych trzech badaniach łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zdefiniowano jako wynik IGA (ogólna ocena badacza) ≥ 3 , wynik PASI, ang. Psoriasis Area and Severity Index (wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy) ≥ 12 oraz BSA, ang. Body Surface Area involvement (powierzchnia ciała objęta chorobą) $\geq 10\%$.

W trzech badaniach 67% pacjentów stanowili mężczyźni, a 76% pacjentów stanowili pacjenci rasy białej. Średni wiek wynosił 45 lat (zakres: od 12 do 86 lat), średnia masa ciała na początku badania wynosiła 88 kg (zakres: od 39 do 211 kg) dla osób dorosłych i 73 kg (zakres: od 41 do 130 kg) dla młodzieży; 3% pacjentów było w wieku od 12 lat do poniżej 18 lat, a 10% miało ≥ 65 lat. Na początku badania mediana powierzchni ciała objętej chorobą (BSA) u pacjentów wynosiła 20,5%, mediana wyniku PASI wynosiła 18, a 14% osób dorosłych i 4,5% nastolatków miało w wywiadzie łuszczycowe zapalenie stawów. Odsetek pacjentów z wyjściowym wynikiem IGA 3 [umiarkowane] i 4 [ciężkie] wynosił odpowiednio 78% i 22%. Na początku badania 72% pacjentów było wcześniej leczonych ogólnoustrojowo, 32% pacjentów było wcześniej poddanych fototerapii, a 28% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi (leki anty-TNF: 13%, inhibitory IL-12/23: 8%, inhibitory IL-23: 9% i inhibitory IL-17: 9%).

Skuteczność ikotrokinry oceniano pod kątem ogólnego stanu skóry, określonych lokalizacji na ciele (skóra głowy, narządy płciowe, paznokcie oraz dłonie/stopy), wyników zgłaszanych przez pacjentów oraz wpływu na jakość życia. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli (1) stan wyleczenia lub minimalną zmianę (IGA 0/1) w skali IGA z co najmniej dwustopniową poprawą w stosunku do wartości wyjściowej oraz (2) odpowiedź PASI 90 w 16. tygodniu w porównaniu z placebo. Główne wyniki kliniczne przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2: Podsumowanie odpowiedzi klinicznych u dorosłych i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą

Punkt końcowy	ICONIC-LEAD		ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
	Ikotrokinra (N=456) n (%)	Placebo (N=228) n (%)	Ikotrokinra (N=311) n (%)	Deukrawa -cytynib (N=307) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Ikotrokinra (N=320) n (%)	Deukrawa -cytynib (N=322) n (%)	Placebo (N=81) n (%)
Pierwszorzędowe punkty końcowe^a								
IGA 0 lub 1 i poprawa o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej								
Tydzień 16.	295 (65%)	19 (8%)	213 (68%)	154 (50%) ^c	17 (11%)	227 (71%)	177 (55%) ^c	7 (9%)
Różnica w stosunku do placebo, % (95% CI)	--	56% (50%, 62%) ^b	--	--	58% (50%, 64%) ^b	--	--	63% (53%, 70%) ^b
Tydzień 24.		--	230 (74%)	161 (52%) ^c	--	220 (69%)	179 (56%) ^c	--
PASI 90								
Tydzień 16.	226 (50%)	10 (4,4%)	171 (55%)	91 (30%) ^c	6 (3,8%)	184 (58%)	111 (34%) ^c	1 (1,2%)
Różnica w stosunku do placebo, % (95% CI)	--	45% (40%, 50%) ^b	--	--	51% (44%, 57%) ^b	--	--	57% (49%, 62%) ^b

Tydzień 24.	--	--	205 (66%)	127 (41%) ^c	--	208 (65%)	141 (44%) ^c	--
Główne drugorzędowe punkty końcowe								
IGA 0								
Tydzień 16.	152 (33%)	3 (1,3%) ^b	114 (37%)	48 (16%) ^c	3 (1,9%) ^b	118 (37%)	57 (18%) ^c	1 (1,2%) ^b
Tydzień 24.	--	--	150 (48%)	63 (21%) ^c	--	128 (40%)	68 (21%) ^c	--
PASI 100								
Tydzień 16.	123 (27%)	1 (0,4%) ^b	97 (31%)	34 (11%) ^c	2 (1,3%) ^b	102 (32%)	46 (14%) ^c	1 (1,2%) ^b
Tydzień 24.	--	--	129 (41%)	49 (16%) ^c	--	107 (33%)	52 (16%) ^c	--
ss-IGA 0/1 (skóra głowy) i poprawa o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej								
N ^d	405	200	261	--	134	268	--	70
Tydzień 16.	293 (72%)	30 (15%) ^b	189 (72%)	--	28 (21%) ^b	199 (74%)	--	13 (19%) ^b

IGA = Ogólna ocena badacza; CI = Przedział ufności; ss-IGA = Ogólna ocena badacza dotycząca skóry głowy; PASI = Wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy

^a Pierwszorzędowe punkty końcowe porównujące ikotrokinrę z placebo w tygodniu 16. Główne drugorzędowe punkty końcowe porównujące ikotrokinrę z deukrawacytynibem w 16. i 24. tygodniu.

^b $p < 0,001$ dla porównania między ikotrokinrą a placebo, skorygowanego o wielokrotność.

^c $p < 0,001$ dla porównania między ikotrokinrą a deukrawacytynibem, skorygowanego o wielokrotność.

^d Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem ss-IGA ≥ 2 .

W badaniu ICONIC-LEAD istotnie większy odsetek pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej ikotrokinrę osiągnął PASI 75 w 4. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 14,9% vs 2,2%, wartość $p < 0,002$) oraz wskaźnik PASI 90 w 8. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 21% w porównaniu z 1,3%, wartość $p < 0,001$). Podobną odpowiedź zaobserwowano w badaniach ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2.

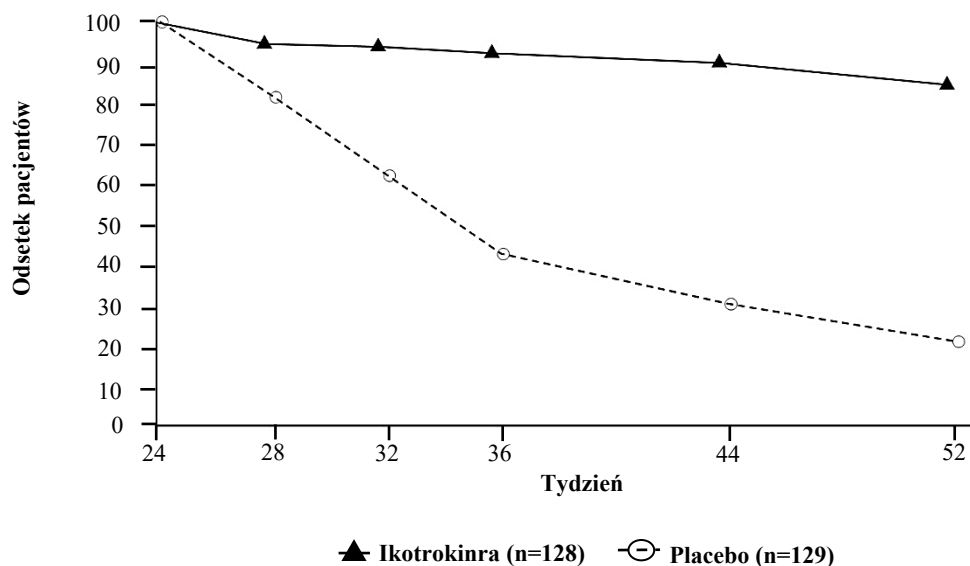
Utrzymanie i trwałość odpowiedzi do 52. tygodnia (ICONIC-LEAD)

Dorośli pacjenci, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej 200 mg ikotrokinry doustnie raz na dobę na początku badania i osiągnęli odpowiedź PASI 75 lub IGA 0 lub 1 w 24. tygodniu, zostali ponownie przydzieleni losowo do grupy kontynuującej leczenie ikotrokinrą w dawce 200 mg lub grupy, w której leczenie zostało przerwane (tj. otrzymali placebo) i byli obserwowani do 52. tygodnia.

Wśród dorosłych pacjentów, którzy zostali ponownie przydzieleni losowo i osiągnęli odpowiedź PASI 90 w 24. tygodniu, 84% (108/128) pacjentów kontynuujących leczenie ikotrokinrą utrzymało odpowiedź w 52. tygodniu w porównaniu z 21% (27/129) pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 wyniosła około 16 tygodni, a odpowiedzi PASI 90 wyniosła około 10 tygodni u osób ponownie przydzielonych losowo do grupy placebo.

Wykres 1 przedstawia odsetek pacjentów utrzymujących odpowiedź PASI 90 do 52. tygodnia po ponownej randomizacji w 24. tygodniu badania ICONIC-LEAD.

Wykres 1: Odsetek odpowiedzi PASI 90 u dorosłych pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w 24. tygodniu po ponownej randomizacji w 24. tygodniu badania ICONIC-LEAD

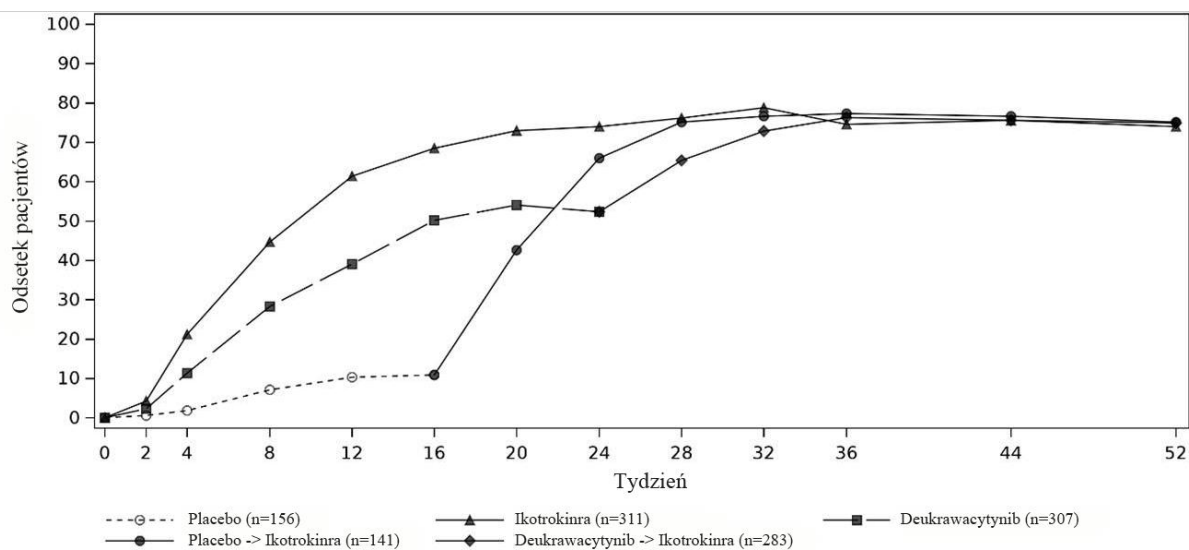


Odpowiedź w czasie do 52. tygodnia

Iktrokinra wykazała wczesny początek skuteczności u dorosłych pacjentów z odpowiedzią IGA 0/1 z poprawą o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej, obserwowaną już w 4. tygodniu, z dalszą poprawą do 24. tygodnia i utrzymującą się do 52. tygodnia w badaniu ICONIC-ADVANCE 1 (patrz wykres 2).

W badaniach ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2 zaobserwowano podobne wyniki do 52. tygodnia.

Wykres 2: Odsetek dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, u których wystąpiła odpowiedź IGA 0/1 z poprawą o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej do 52. tygodnia (ICONIC-ADVANCE 1)



*Jakość życia związana ze zdrowiem/wyniki zgłaszane przez pacjentów (ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2)***Tabela 3: Podsumowanie wyników objawów zgłaszanych przez pacjentów w grupie osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2)**

	ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
Punkt końcowy	Ikotrokinra (N=311) n (%)	Deukrawacytynib (N=307) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Ikotrokinra (N=320) n (%)	Deukrawacytynib (N=322) n (%)	Placebo (N=81) n (%)
Wynik objawów podmiotowych PSSD wynoszący 0						
N ^a	286	272	142	296	282	70
Tydzień 8.	24 (8%)	--	3 (2.1%) ^b	27 (9%)	--	1 (1.4%) ^c
Tydzień 16.	68 (24%)	25 (9%) ^d	4 (2,8%) ^e	64 (22%)	36 (13%) ^f	0 ^f
Podskala numeryczna świądu PSSD (poprawa o ≥4 punkty)						
N ^g	251	236	115	256	242	60
Tydzień 4.	56 (22%)	--	8 (7%) ^e	54 (21%)	--	3 (4.9%) ^h
Tydzień 16.	155 (62%)	127 (54%) ⁱ	19 (17%) ^e	154 (60%)	125 (52%) ⁱ	9 (15%) ^e
Wynik DLQI 0/1						
N ^j	304	294	149	317	318	80
Tydzień 16.	172 (57%)	121 (41%) ⁱ	17 (11%) ⁱ	168 (53%)	127 (40%) ⁱ	11 (14%) ⁱ

PSSD = Dziennik objawów przedmiotowych i podmiotowych łuszczycy; DLQI = Indeks jakości życia w dermatologii. NRS = skala numeryczna.

^a Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem objawów PSSD > 0.

^b p = 0,011 dla porównania między ikotrokinrą a placebo, po uwzględnieniu wielokrotności.

^c p = 0,025 dla porównania między ikotrokinrą a placebo, po uwzględnieniu wielokrotności.

^d p < 0,001 dla porównania między ikotrokinrą a deukrawacytynibem, skorygowanego o wielokrotność.

^e p < 0,001 dla porównania między ikotrokinrą a placebo, skorygowanego o wielokrotność.

^f p = 0,005 dla porównania między ikotrokinrą a deukrawacytynibem, skorygowanego o wielokrotność.

^g Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem podskali świądu PSSD ≥4.

^h p = 0,008 dla porównania między ikotrokinrą a placebo, po uwzględnieniu wielokrotności.

ⁱ Te punkty końcowe nie były poddane kontroli wielokrotności.

^j Obejmuje pacjentów z wynikiem DLQI w punkcie początkowym >1.

W 16. tygodniu wyniki zgłaszane przez pacjentów w badaniu ICONIC-LEAD wśród dorosłych i młodzieży były porównywalne z wynikami zaobserwowanymi w badaniach ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2.

Dorośli i młodzież z łuszczycą plackowatą obejmującą obszary szczególne (skóra głowy, okolice narządów płciowych oraz dłonie/stopy)

Do badania ICONIC-TOTAL włączono dorosłych pacjentów i młodzież z łuszczycą plackowatą, u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej jedną terapię miejscową stosowaną w leczeniu łuszczycy plackowatej. Ponadto pacjenci musieli mieć co najmniej umiarkowaną postać łuszczycy skóry głowy, narządów płciowych lub dłoni/stóp.

Łącznie 311 pacjentów (305 osób dorosłych i 6 nastolatków) przydzielono losowo do grupy otrzymującej 200 mg ikotrokinry doustnie raz na dobę lub placebo przez 16 tygodni; 64% stanowili mężczyźni, a 78% osoby rasy białej. Średni wiek wynosił 45 lat (zakres: od 12 do 87 lat), średnia masa ciała na początku badania wynosiła 86 kg (zakres: od 40 do 246 kg), 1,9% pacjentów było w wieku od 12 do poniżej 18 lat, a 8% miało ≥65 lat. Odsetek pacjentów z zajęciem powierzchni ciała (BSA) od 1% do poniżej 10% wynosił 36%, a mediana zajętej powierzchni ciała wynosiła 12%. Odsetek pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali IGA wynoszącym 2 [łagodny], 3 [umiarkowany] i 4 [ciężki] wynosił odpowiednio 5%, 73% i 22%. Odsetek pacjentów z wyjściową ogólną oceną badacza (ss-IGA) dotyczącą skóry głowy wynoszącą 3 lub więcej wynosił 81%. Odsetek pacjentów ze statycznym wynikiem ogólnej oceny narządów płciowych przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Genitalia, sPGA-G) wynoszącym 3 lub więcej, wynosił 45%. Odsetek pacjentów, z wynikiem ogólnej oceny dłoni i (lub) stóp przez lekarza (ang. Physician's Global Assessment of Hands and Feet, hf-PGA) wynoszącym 3 lub więcej, wynosił 23%. Podgrupy pacjentów z łuszczycą

skóry głowy, narządów płciowych oraz dłoni i stóp nie wykluczają się wzajemnie. Na początku badania 73% pacjentów było wcześniej leczonych ogólnoustrojowo, 39% pacjentów było wcześniej leczonych fototerapią, a 33% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi (leki anty-TNF: 14%, inhibitory IL-12/23: 9%, inhibitory IL-23: 12% i inhibitory IL-17: 9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy w 16. tygodniu osiągnęli wynik IGA 0 lub 1 oraz poprawę o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej. Główne wyniki kliniczne przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności u dorosłych pacjentów (n=305) i młodzieży (n=6) z łuszczycą plackowatą, obejmującą obszary szczególne (skóra głowy, narządy płciowe oraz dłonie/stopy) (ICONIC-TOTAL)

Punkt końcowy	Iktrokinra (N=208) n (%)	Placebo (N=103) n (%)
Pierwszorzędowny punkt końcowy		
IGA 0 lub 1 i poprawa o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej		
Tydzień 16. ^a	118 (57%)	6 (6%)
Różnica w stosunku do placebo, % (95% CI)		51% (42%, 59%) ^b
Główne drugorzędowe punkty końcowe		
ss-IGA 0/1 (skóra głowy)		
N ^c	167	85
Tydzień 16.	110 (66%)	9 (11%) ^b
Świad skóry głowy (poprawa o ≥ 4 punkty)		
N ^d	131	58
Tydzień 16.	77 (59%)	5 (9%) ^c
sPGA-G 0/1 (narządy płciowe)		
N ^f	98	42
Tydzień 16.	75 (77%)	9 (21%) ^b
GPSS świad narządów płciowych (poprawa o ≥ 4 punkty)		
N ^g	69	31
Tydzień 16.	44 (64%)	4 (13%) ^c
Wynik pytania 2. w kwestionariuszu GenPs-SFQ 0/1 (narządy płciowe)		
N ^h	55	25
Tydzień 16.	44 (80%)	9 (36%) ^c
hf-PGA 0/1 (dłoń/ stopa)		
N ⁱ	48	23
Tydzień 16.	20 (42%)	6 (26%) ^j

IGA = Ogólna ocena badacza; CI = Przedział ufności; ss-IGA = Ogólna ocena badacza dotycząca skóry głowy; s-PGA-G = statyczna ogólna ocena narządów płciowych przez lekarza; GPSS = skala objawów łuszczycy narządów płciowych; GenPs-SFQ = kwestionariusz częstości stosunków płciowych przy łuszczycy narządów płciowych; hf-PGA = ogólna ocena dłoni i stóp przez lekarza; NRS = numeryczna skala oceny.

^a Pierwszorzędowny punkt końcowy porównujący iktrokinrę z placebo.

^b $p < 0,001$ dla porównania między iktrokinrą a placebo, skorygowanego o wielokrotność.

^c Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem ss-IGA ≥ 3 .

^d Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali NRS dla świad skóry głowy ≥ 4 oraz wyjściowym wynikiem w skali ss-IGA ≥ 3 .

^e $p = 0,008$ dla porównania między iktrokinrą a placebo, skorygowanego o wielokrotność.

^f Obejmuje pacjentów z wynikiem sPGA-G ≥ 3 na początku badania.

^g Obejmuje pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali NRS dla świad narządów płciowych (GPSS) ≥ 4 oraz wyjściowym wynikiem w skali sPGA-G ≥ 3 .

^h Obejmuje pacjentów z wynikiem w punkcie 2 kwestionariusza GenPs-SFQ ≥ 2 oraz wynikiem sPGA-G ≥ 3 w momencie rozpoczęcia badania.

ⁱ Obejmuje pacjentów z wynikiem hf-PGA ≥ 3 w punkcie początkowym.

^j $p = 0,144$ dla porównania między iktrokinrą a placebo, skorygowanego o wielokrotność (nieistotne statystycznie).

W badaniu ICONIC-LEAD, w 16. tygodniu, u pacjentów otrzymujących iktrokinrę zaobserwowano większą poprawę (zmniejszenie) łuszczycy paznokci, mierzoną średnią procentową zmianą wskaźnika nasilenia łuszczycy paznokci (ang. mNAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) w stosunku do wartości wyjściowej, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (iktrokinra: -37,9%; placebo: 1,7%). Efekty te obserwowano do 24. tygodnia.

Leczenie ikotrokinrą spowodowało stałą poprawę u pacjentów z łuszczycą skóry głowy, narządów płciowych, dłoni/stóp oraz paznokci od początku rozpoczęcia badań ICONIC-LEAD, ICONIC-ADVANCE 1 i ICONIC-ADVANCE 2. Efekty te obserwowano do 24. tygodnia.

Dzieci i młodzież

Skuteczność ikotrokinry oceniano u 72 nastolatków w wieku od 12 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg.

W badaniu ICONIC-LEAD 44% uczestników stanowili mężczyźni, a 73% osoby rasy białej. Średni wiek nastolatków wynosił 15 lat (zakres: od 12 do 17 lat), a średnia masa ciała wynosiła 73 kg (zakres: od 41 do 130 kg). Częstość występowania łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, mediana wskaźnika PASI oraz mediana powierzchni ciała dotkniętej chorobą (BSA) w momencie rozpoczęcia badania były porównywalne u nastolatków i dorosłych. U nastolatków mediana powierzchni ciała objętej zmianami (BSA) wynosiła 23%, a mediana wyjściowego wyniku w skali PASI wynosiła 18. W badaniu ICONIC-LEAD odsetek nastolatków z łuszczycą skóry głowy (97%) lub łuszczycą narządów płciowych (38%) na początku badania był porównywalny z odsetkiem dorosłych (odpowiednio 94% i 37%). Większy odsetek osób dorosłych – 47% – miał łuszczycę dłoni i stóp na początku badania w porównaniu z nastolatkami (33%). Na początku badania 52% nastolatków było wcześniej leczonych ogólnoustrojowo, 20% było wcześniej leczonych fototerapią, a 23% było wcześniej leczonych lekami biologicznymi (leki anty-TNF: 12%, inhibitory IL-12/23: 4,5%, inhibitory IL-23: 1,5% i inhibitory IL-17: 9%). Zgodnie z oczekiwaniami, częstość stosowania wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej była mniejsza u nastolatków niż u dorosłych. Wyniki uzyskane u nastolatków w badaniu ICONIC-LEAD przedstawiono w tabeli 5 (punkty końcowe niepoddane kontroli wielokrotności).

Tabela 5: Podsumowanie odpowiedzi klinicznych i wyników zgłaszanych przez pacjentów w przypadku nastolatków z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (ICONIC-LEAD)

Punkt końcowy	Ikotrokinra (N=44) n (%)	Placebo (N=22) n (%)
IGA 0 lub 1 i poprawa o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej		
Tydzień 16.	37 (84%)	6 (27%)
IGA 0		
Tydzień 16.	18 (41%)	1 (4,5%)
PASI 90		
Tydzień 16.	31 (70%)	3 (14%)
PASI 100		
Tydzień 16.	13 (30%)	1 (4,5%)
Wynik CDLQI 0/1^a		
N	40	19
Tydzień 16.	27 (68%)	2 (11%)

IGA = Ogólna ocena badacza; PASI = Wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy; CDLQI = Indeks jakości życia dzieci z chorobami skóry.

^a Obejmuje pacjentów z wynikiem CDLQI na początku badania >1 .

Uwaga: Te uwzględnione punkty końcowe nie były kontrolowane pod kątem wielokrotności.

Wskaźniki odpowiedzi krótkoterminowej w 16. tygodniu u nastolatków uczestniczących w badaniu ICONIC-LEAD były porównywalne ze wskaźnikami odnotowanymi w populacji dorosłych. Grupa nastolatków nie brała udziału w randomizowanej fazie odstawiania leku. Dane z badania otwartego potwierdzają istotne klinicznie korzyści u nastolatków kontynuujących leczenie ikotrokinrą do 52. tygodnia. Porównanie danych w 52. tygodniu z różnych badań wykazało podobne wskaźniki odpowiedzi długoterminowej u nastolatków i dorosłych.

W badaniu ICONIC-TOTAL włączono zaledwie 6 nastolatków. Liczbowo większy odsetek nastolatków w wieku od 12 lat leczonych ikotrokinrą osiągnął wynik IGA wynoszący 0 lub 1 oraz poprawę o ≥ 2 stopnie w stosunku do wartości wyjściowej w 16. tygodniu w porównaniu z grupą

placebo (67% w grupie ikotrokinry [N=3] w porównaniu z 0 w grupie placebo [N=3]). Od 16. do 52. tygodnia leczenia zarówno u dorosłych jak i u nastolatków miało charakter otwarty i niekontrolowany.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ICOTYDE w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łuszczycy plackowatej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ikotrokinra jest związkiem o niskiej rozpuszczalności i niskiej przenikalności.

Mediana (zakres) T_{max} ikotrokinry po podaniu doustnym wynosi 2,00 (0,25–8,00) godziny u zdrowych osób. Średnia C_{max} i średnia AUC_{∞} ikotrokinry wynosiły odpowiednio 3,62 ng/ml i 44,8 ng·h/ml.

Po powtarzającym podawaniu ikotrokinry raz na dobę oczekuje się osiągnięcia stanu stacjonarnego w ciągu 3 dni przy minimalnej akumulacji, co jest zgodne z jej końcowym okresem półtrwania.

Zmienność międzyosobnicza C_{max} i AUC_{∞} została oszacowana odpowiednio na 26,7% i 19,6%. Zmienność wewnątrzosobnicza wartości C_{max} i AUC_{∞} została oszacowana odpowiednio na 35,6% i 20,7%.

Na podstawie danych nieklinicznych bezwzględna biodostępność ikotrokinry wynosiła <1%.

Wpływ pokarmu

U zdrowych osób jednoczesne podanie doustnej dawki 200 mg ikotrokinry wraz z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu zmniejszyło AUC_{∞} i C_{max} ikotrokinry odpowiednio o 43% i 59% w porównaniu ze stanem na czczo. Ikotrokinrę należy przyjmować po przebudzeniu, co najmniej 30 minut przed posiłkiem.

Doustne podanie pojedynczej tabletki ikotrokinry 200 mg z kofeiną nie spowodowało różnicy w ekspozycji.

Jednoczesne podanie doustnie pojedynczej tabletki ikotrokinry 200 mg z pełnym mlekiem zmniejszyło C_{max} o 33% i AUC_{∞} o 24% w porównaniu z jednoczesnym podaniem z wodą.

Dystrybucja

Ikotrokinra wiąże się w 52% z białkami osocza. Stosunek podziału krwi do osocza wynosił 0,53. Objętość dystrybucji (V/F) w stanie stacjonarnym wynosi 92800 l.

Metabolizm

Ikotrokinra jest peptydem, a niezmieniona substancja czynna stanowi główną formę farmakologiczną w osoczu. Ikotrokinra ulega metabolizmowi poprzez katabolizm peptydowy do mniejszych peptydów i nie jest metabolizowana przez enzymy CYP.

Eliminacja

Mediana końcowego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ikotrokinry wynosi 12 godzin. Klirens po podaniu doustnym (Cl/F) wynosi 6550 l/h.

Większość substancji czynnej nie jest wchłaniana, a 37% do 81% leku w niezmienionej postaci jest wydalane z kałem, do 24 godzin po podaniu doustnym dawki od 10 do 1000 mg. Mniej niż 0,001% podanej dawki zostało wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Klirens nerkowy jest główną drogą eliminacji wchłoniętego leku.

Liniowość

Po podaniu doustnym parametry $C_{\max}$ i AUC ikotrokinry wzrosły w sposób niemal proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 10 do 1000 mg (około 0,05 do 5 razy większych od dawki zalecanej) u zdrowych osób.

Immunogenność

Wśród pacjentów leczonych ikotrokinrą, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe, analiza farmakokinetyczna populacyjna z wykorzystaniem zbiorczych danych z czterech badań klinicznych III fazy do 52. tygodnia wykazała, że $C_{\max}$ i AUC wzrosły odpowiednio 1,2- i 1,3-krotnie w porównaniu z pacjentami, u których nie wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe.

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu przeciwciał przeciwlekowych na farmakokinetykę, bezpieczeństwo ani skuteczność ikotrokinry do 52. tygodnia.

Szczególne grupy pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wiek (12–87 lat), płeć, rasa ani pochodzenie etniczne nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę ikotrokinry.

Masa ciała

Klirens i objętość dystrybucji ikotrokinry po podaniu doustnym wzrastały wraz ze wzrostem masy ciała (39–211 kg). Różnice te nie mają znaczenia klinicznego i nie wymagają dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież (od 12 do poniżej 18 lat)

Nie zaobserwowano istotnej różnicy w ekspozycji ogólnoustrojowej na ikotrokinrę u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą w wieku od 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, w porównaniu z osobami dorosłymi.

Osoby w podeszłym wieku

W analizie farmakokinetyki populacyjnej wiek nie miał istotnego wpływu na farmakokinetykę ikotrokinry.

Zaburzenia czynności nerek

AUC_∞ ikotrokinry wzrosło odpowiednio 2,47-krotnie i 2,78-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min) oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 15 do < 30 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min). Łagodne zaburzenia czynności nerek (eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min) nie miały wpływu na ekspozycję na ikotrokinrę, co stwierdzono na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej. Nie badano pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (eGFR < 15 ml/min) ani pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.2).

Stężenie maksymalne $C_{\max}$ ikotrokinry wzrosło odpowiednio 1,79-krotnie i 1,27-krotnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min) oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 15 do < 30 ml/min) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych ikotrokinry u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Zmiany w czynności wątroby prawdopodobnie nie mają wpływu na eliminację ikotrokinry, ponieważ ikotrokinra nie ulega metabolizmowi w wątrobie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Iktrokinra nie wykazywała działania letalnego na zarodki ani teratogenne u szczurów i królików przy ekspozycji matek równej co najmniej 95 razy maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka (ang. Maximum Recommended Human Dose, MRHD), odpowiednio w oparciu o AUC substancji niezwiązanej. U królików zaobserwowano utratę masy ciała matek, niskie spożycie pokarmu i poronienia przy ekspozycji matek równej 95 razy MRHD w oparciu o AUC substancji niezwiązanej.

Iktrokinra nie wywierała wpływu na rozwój prenatalny i postnatalny u szczurów, przy ekspozycji matek równej 127 razy MRHD w oparciu o AUC całkowite. Chociaż nie dokonywano bezpośrednich pomiarów w mleku szczurów, iktrokinrę wykryto w osoczu karmionych młodych szczurów. W 12. dniu po urodzeniu średni stosunek stężenia iktrokinry w osoczu młodych do stężenia w osoczu u matki wynosił od 0,042 do 0,29.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Krospowidon (E1202)

Magnezu stearynian (E572)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Krzemionkowana celuloza mikrokryształiczna (krzemionka koloidalna, bezwodna i celuloza mikrokryształiczna)

Otoczka

Glicerolu monokaprylokapronian typu 1 (E471)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Makrogol, alkohol poliwinylowy, kopolimer szczepiony (E1209)

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany (E1203)

Talk (E553b)

Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu i przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister

Tabletki powlekane są pakowane w perforowane blistry z folii aluminium/aluminium zawierające pojedyncze dawki.

- Opakowania zawierające 7 x 1 tabletek powlekanych (1 blister zawierający 7 tabletek) lub 28 x 1 tabletek powlekanych (4 blistry po 7 tabletek każdy).
- Opakowania zbiorcze zawierające 84 (3 opakowania po 28 x 1) tabletki powlekane.

Butelka

Butelka z HDPE z pochłaniaczem wilgoci w postaci żelu krzemionkowego oraz zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci z polipropylenu, zawierająca 30 tabletek powlekanych. Należy poinstruować pacjentów, aby pozostawili pochłaniacz wilgoci w butelce i nie połykali go.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.09.2026

Szczegółowe informacje na temat tego produktu leczniczego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>