

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ICOTYDE 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje ikotrokinrium-chlorid zodpovedajúci 200 mg ikotrokinry.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Žltlooranžová až žltohnedá oválna filmom obalená tableta s dĺžkou približne 19 mm a šírkou 9 mm s označením „200“ na jednej strane a „JNJ“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ICOTYDE je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou ložiskovej psoriázy.

Dospelí a dospievajúci s hmotnosťou najmenej 40 kg

Odporúčaná dávka lieku ICOTYDE je 200 mg perorálne jedenkrát denne nalačno (pozri Spôsob podávania).

Ak sa u pacienta po 24 týždňoch neprejaví žiadny terapeutický prínos, má sa zvážiť ukončenie liečby. Odpoveď pacienta na liečbu sa má pravidelne vyhodnocovať. U niektorých pacientov s ložiskovou psoriázou, ktorí spočiatku vykazovali čiastočnú odpoveď, môže dôjsť k následnému zlepšeniu zdravotného stavu pri pokračovaní liečby po 24 týždňoch.

Vynechanie dávky

Pacienti majú byť poučení, že v prípade vynechania dávky majú dávku užiť čo najskôr v ten istý deň a potom pokračovať v normálnom dávkovacom režime nasledujúci deň.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča úprava dávkovania. ICOTYDE sa neskúmal u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu a u týchto pacientov sa má používať len v prípade, ak prínos prevýši možné riziko (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg je odporúčaná dávka rovnaká ako u dospelých (pozri vyššie).

Bezpečnosť a účinnosť lieku ICOTYDE u detí mladších ako 12 rokov alebo u detí s hmotnosťou menej ako 40 kg neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

ICOTYDE filmom obalené tablety sa majú užívať po prebudení nalačno s vodou najmenej 30 min pred jedlom (pozri časť 5.2). Filmom obalená tableta sa musí prehltnúť celá.

Alternatívny spôsob podávania

U pacientov, ktorí majú ťažkosti s prehĺtaním celých tabliet, sa môže ICOTYDE 200 mg filmom obalená tableta rozpustiť vo vode.

Pacienti majú vložiť jednu filmom obalenú tabletu ICOTYDE 200 mg do pohára s obsahom najmenej 120 ml vody. Rozpustenie filmom obalenej tablety môže trvať niekoľko minút. Filmom obalená tableta sa nemusí úplne rozpustiť. Zmes môže byť žltá, mliečna alebo zakalená a vo vode môžu byť viditeľné malé kúsky, ktoré je možné bezpečne prehltnúť. Pred vypitím je potrebné obsah pohára jemne zamiešať. Je potrebné vypiť celý obsah pohára.

Pacienti majú naplniť pohár ďalšími aspoň 120 ml vody, aby sa uistili, že užili celú dávku, a majú vypiť celý obsah pohára. ICOTYDE filmom obalená tableta sa má užiť čo najskôr po rozpustení vo vode.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Očkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o reakcii na očkovanie počas liečby ikotrokinrou. Ako preventívne opatrenie sa má pred začatím liečby zväziť absolvovanie všetkých očkovaní primeraných veku v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie. Počas liečby ikotrokinrou a do 3 dní po ukončení liečby týmto liekom sa neodporúča podanie živých vakcín.

Odporúčania týkajúce sa podávania živých vakcín novorodencom s možnou expozíciou počas gravidity sú uvedené v časti 4.6.

Infekcie

Lieky, ktoré interagujú s imunitným systémom, môžu zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s akoukoľvek klinicky významnou aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená. Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky svedčiace o klinicky relevantnej chronickej alebo akútnej infekcii, majú vyhľadať lekársku pomoc. Ak sa u pacienta vyvinie takáto infekcia a/alebo nereaguje na štandardnú liečbu, pacienta starostlivo sledujte a liečbu iktrokinrou prerušte až do vyliečenia infekcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Živé vakcíny/terapeutické infekčné látky

Živé vakcíny sa nemajú podávať pacientom počas liečby iktrokinrou a do 3 dní po ukončení liečby iktrokinrou (pozri časti 4.4 a 4.6).

Interakcia s inými liekmi

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie liekových interakcií s iktrokinrou.

Na základe štúdií *in vitro* nie je iktrokinra substrátom, inhibítorom ani induktorom enzýmov CYP. Iktrokinra nie je substrátom ani inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp) ani iných hlavných transportérov liekov. Preto sa neočakávajú žiadne liekové interakcie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití iktrokinry u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku ICOTYDE počas gravidity.

Nie je známe, či iktrokinra prechádza placentou. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča prvé 3 dni po narodení podávať živé vakcíny novorodencom, ktorí mohli byť počas tehotenstva vystavení iktrokinre. Ak existuje jasný klinický prínos pre konkrétne dojča, podanielivej vakcíny sa môže zvážiť (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dojčenie

Nie je známe, či sa iktrokinra alebo jej metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali prítomnosť iktrokinry v plazme dojčených mláďat potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu liekom ICOTYDE sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok iktrokinry na fertilitu u ľudí nebol hodnotený. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ICOTYDE nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli mykotické infekcie (1,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie na ikotrokinru z klinických štúdií sú uvedené (pozri tabuľku 1) podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a vychádzajú z nasledujúcich konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Mykotické infekcie ^a
	Menej časté	Divertikulitída

^a Mykotické infekcie zahŕňajú tinea pedis (n = 4), tinea versicolor (n = 2), orálnu kandidózu (n = 2), onychomykózu (n = 1), kožnú kandidózu (n = 1), kandidózu močových ciest (n = 1), vulvovaginálnu kandidózu (n = 1), mykotickú infekciu kože (n = 1), mykotickú genitálnu infekciu (n = 1), mykotickú infekciu ucha (n = 1) a mykotickú laryngitídu (n = 1).

Pediatrickí pacienti

V dvoch klinických štúdiách so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou bolo celkovo 72 pediatrických pacientov vo veku 12 až menej ako 18 rokov liečených ikotrokinrou 200 mg podávanou perorálne jedenkrát denne. Z nich bolo 71 pacientov vystavených ikotrokinre najmenej 6 mesiacov a 67 pacientov bolo vystavených ikotrokinre najmenej jeden rok. Bezpečnostný profil u dospelých bol v súlade s bezpečnostným profilom pozorovaným v celkovej skúmanej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia vigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách boli zdravým osobám podané jednorazové perorálne dávky ikotrokinry do 1 000 mg bez výskytu nežiaducich reakcií.

V prípade predávkovania neexistuje žiadna špecifická liečba. V prípade predávkovania podávajú priradenú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC28.

Mechanizmus účinku

Iktrokinra je peptid, ktorý sa selektívne viaže na receptor IL-23 (IL-23R) s vysokou afinitou a kompetitívne antagonizuje väzbu IL-23. IL-23 je prirodzene sa vyskytujúci cytokín, ktorý sa podieľa na zápalových a imunitných reakciách, ale keď sa ho produkuje nadbytok, prispieva k chronickému zápalu súvisiacemu s ložiskovou psoriázou. Iktrokinra inhibuje uvoľňovanie prozápalových cytokínov závislých od IL-23/IL-23R.

Farmakodynamické účinky

U hodnotených pacientov s ložiskovou psoriázou sa po liečbe iktrokinrou znížili sérové hladiny IL-17A, IL-17F, IL-22, β -defenzínu-2 a IL-19. Génová expresia hladín *IL-17A*, *IL-17F*, *IL-22*, *DEFB4A* a *IL-19* v psoriatickej koži bola normalizovaná na úroveň kože bez lézií. Bola pozorovaná aj redukcia hrúbky epidermy a hustoty T-buniek vrátane tkanivových rezidentných pamäťových T-buniek CD8+.

Imunogenita

V súlade s potenciálnymi imunogénnymi vlastnosťami liekov obsahujúcich proteíny alebo peptidy sa môžu v tele pacientov po liečbe iktrokinrou vytvárať protilátky.

V štyroch klinických štúdiách fázy III trvajúcich do 52. týždňa sa vytvorili protilátky proti iktrokinre u 12,2 % (291/2 387) pacientov liečených iktrokinrou. Z týchto pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti iktrokinre, žiadny nemal protilátky, ktoré by boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky.

V dvoch klinických štúdiách fázy III (ICONIC-LEAD a ICONIC-TOTAL) trvajúcich do 52. týždňa sa u 32,4 % (23/71) dospievajúcich pacientov liečených iktrokinrou vytvorili protilátky proti iktrokinre.

Do 52. týždňa nebol zistený žiadny klinicky významný vplyv protilátok proti lieku na farmakokinetiku, bezpečnosť ani účinnosť iktrokinry.

Klinická účinnosť

Ložisková psoriáza

Účinnosť iktrokinry 200 mg podávanej perorálne jedenkrát denne bola hodnotená u 2 492 pacientov (2 420 dospelých pacientov a 72 dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) s ložiskovou psoriázou, ktorí spĺňali kritériá na systémovú liečbu alebo fototerapiu, v rámci štyroch randomizovaných multicentrických dvojito zaslepených placebom a/alebo aktívnym komparátorom kontrolovaných štúdií fázy III ICONIC-LEAD, ICONIC-TOTAL, ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

Dospelí a dospievajúci pacienti so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

Do štúdie ICONIC-LEAD bolo zaradených 684 pacientov (618 dospelých a 66 dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších) so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Pacienti boli randomizovaní do skupín, ktoré počas 16 týždňov dostávali buď iktrokinru 200 mg perorálne jedenkrát denne, alebo placebo.

Štúdie ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2 hodnotili 1 497 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou. Pacienti boli randomizovaní do skupín, ktoré dostávali buď iktrokinru 200 mg perorálne jedenkrát denne, deukravacitinib 6 mg perorálne jedenkrát denne, alebo placebo.

V týchto troch štúdiách bola stredne závažná až závažná ložisková psoriáza definovaná ako skóre IGA (celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom, *Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , skóre PASI (index

plochy a závažnosti psoriázy, *Psoriasis Area and Severity Index*) ≥ 12 a BSA (postihnutie povrchu tela, *body surface area involvement*) ≥ 10 %.

V rámci týchto troch štúdií bolo 67 % pacientov mužského pohlavia a 76 % pacientov bolo belochov. Priemerný vek bol 45 (rozsah: 12 až 86) rokov, priemerná počiatočná hmotnosť bola 88 (rozsah: 39 až 211) kg u dospelých a 73 (rozsah: 41 až 130) kg u dospievajúcich, 3 % boli vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov a 10 % bolo vo veku ≥ 65 rokov. Na začiatku liečby mali pacienti medián postihnutia BSA 20,5 %, medián skóre PASI 18, a 14 % dospelých a 4,5 % dospievajúcich pacientov malo v anamnéze psoriatickú artritídu. Podiel pacientov s východiskovým skóre IGA 3 [stredne závažná] bol 78 % a IGA 4 [závažná] bol 22 %. Na začiatku liečby bolo 72 % pacientov po predchádzajúcej systémovej liečbe, 32 % pacientov absolvovalo predchádzajúcu fototerapiu a 28 % predchádzajúcu biologickú liečbu (anti-TNF lieky: 13 %, inhibitory IL-12/23: 8 %, inhibitory IL-23: 9 % a inhibitory IL-17: 9 %).

Účinnosť ikotrokinry sa hodnotila z hľadiska celkového kožného ochorenia, konkrétnych častí tela (pokožka hlavy, genitálie, nechty a ruky/nohy), výsledkov hlásených pacientmi a vplyvu na kvalitu života. Koprímárnymi cieľovými ukazovateľmi bol podiel pacientov, ktorí dosiahli (1) skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) so zlepšením aspoň o dva stupne oproti východiskovému stavu a (2) odpoveď PASI 90 v 16. týždni v porovnaní s placebom. Hlavné klinické výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Súhrn klinických odpovedí u dospelých a dospievajúcich pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou

	ICONIC-LEAD		ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
Cieľový ukazovateľ	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 (%)
Koprímárne cieľové ukazovatele^a								
IGA 0 alebo 1 so zlepšením o ≥ 2 stupne od východiskovej hodnoty								
16. týždeň	295 (65 %)	19 (8 %)	213 (68 %)	154 (50 %) ^c	17 (11 %)	227 (71 %)	177 (55 %) ^c	7 (9 %)
Rozdiel oproti placebo, % (95 % IS)	--	56 % (50 %, 62 %) ^b	--	--	58 % (50 %, 64 %) ^b	--	--	63 % (53 %, 70 %) ^b
24. týždeň	--	--	230 (74 %)	161 (52 %) ^c	--	220 (69 %)	179 (56 %) ^c	--
PASI 90								
16. týždeň	226 (50 %)	10 (4,4 %)	171 (55 %)	91 (30 %) ^c	6 (3,8 %)	184 (58 %)	111 (34 %) ^c	1 (1,2 %)
Rozdiel oproti placebo, % (95 % IS)	--	45 % (40 %, 50 %) ^b	--	--	51 % (44 %, 57 %) ^b	--	--	57 % (49 %, 62 %) ^b
24. týždeň	--	--	205 (66 %)	127 (41 %) ^c	--	208 (65 %)	141 (44 %) ^c	--
Kľúčové sekundárne ukazovatele								
IGA 0								
16. týždeň	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. týždeň	--	--	150 (48 %)	63 (21 %) ^c	--	128 (40 %)	68 (21 %) ^c	--
PASI 100								
16. týždeň	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. týždeň	--	--	129 (41 %)	49 (16 %) ^c	--	107 (33 %)	52 (16 %) ^c	--
ss-IGA 0/1 (pokožka hlavy) so zlepšením o ≥ 2 stupne od východiskovej hodnoty								
N ^d	405	200	261		134	268		70
16. týždeň	293 (72 %)	30 (15 %) ^b	189 (72 %)		28 (21 %) ^b	199 (74 %)		13 (19 %) ^b

IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom; IS = interval spoľahlivosti; ss-IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom špecifické pre pokožku hlavy; PASI = index plochy a závažnosti psoriázy

^a Koprímárne cieľové ukazovatele pri porovnaní ikotrokinry s placebom v 16. týždni. Kľúčové sekundárne cieľové ukazovatele pri porovnaní ikotrokinry s deukravacitinibom v 16. a 24. týždni.

^b $p < 0,001$ pre porovnanie medzi ikotrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie medzi ikotrokinrou a deukravacitinibom, upravené na multiplicitu.

^d Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre ss-IGA ≥ 2 .

V štúdií ICONIC-LEAD dosiahol v 4. týždni PASI 75 výrazne vyšší podiel pacientov randomizovaných do skupiny s ikotrokinrou v porovnaní s placebom (14,9 % oproti 2,2 %, hodnota $p < 0,002$) a PASI 90 v 8. týždni v porovnaní s placebom (21 % oproti 1,3 %, hodnota $p < 0,001$). Podobná odpoveď bola pozorovaná aj v štúdiách ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

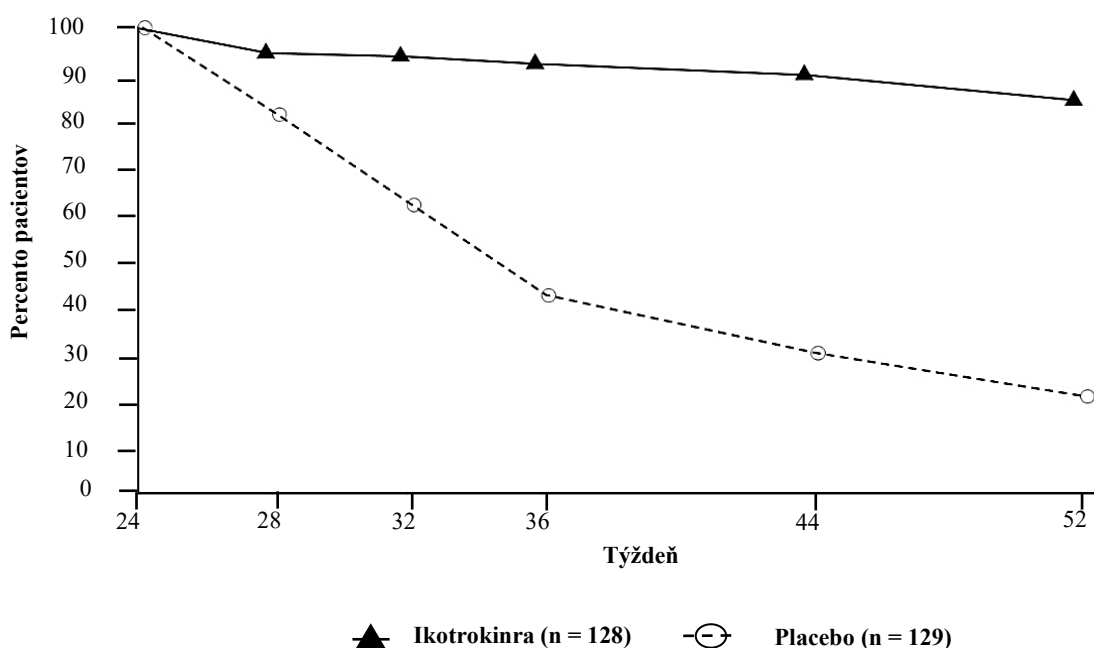
Udržiavanie a pretrvávajúce odpovede do 52. týždňa (ICONIC-LEAD)

Dospelí pacienti, ktorí boli na začiatku štúdie randomizovaní na podávanie ikotrokinry 200 mg perorálne jedenkrát denne a ktorí v 24. týždni dosiahli odpoveď PASI 75 alebo IGA 0 alebo 1, boli opätovne randomizovaní buď na pokračovanie podávania ikotrokinry 200 mg, alebo na ukončenie liečby (t. j. dostávali placebo) a boli sledovaní až do 52. týždňa.

Medzi dospelými pacientmi, ktorí boli opätovne randomizovaní a mali odpoveď PASI 90 v 24. týždni, 84 % (108/128) pacientov, ktorí pokračovali v liečbe ikotrokinrou, si udržalo odpoveď v 52. týždni v porovnaní s 21 % (27/129) pacientov randomizovaných do skupiny s placebom. Medián času do straty odpovede PASI 75 bol 16 týždňov a odpovede PASI 90 bol približne 10 týždňov u tých, ktorí boli opätovne randomizovaní do skupiny s placebom.

Obrázok 1 zobrazuje percentuálny podiel pacientov, ktorí si udržali odpoveď PASI 90 do 52. týždňa po opätovnej randomizácii v 24. týždni v štúdií ICONIC-LEAD.

Obrázok 1: Miera odpovede PASI 90 u dospelých pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90 v 24. týždni, po opätovnej randomizácii v 24. týždni v štúdií ICONIC-LEAD

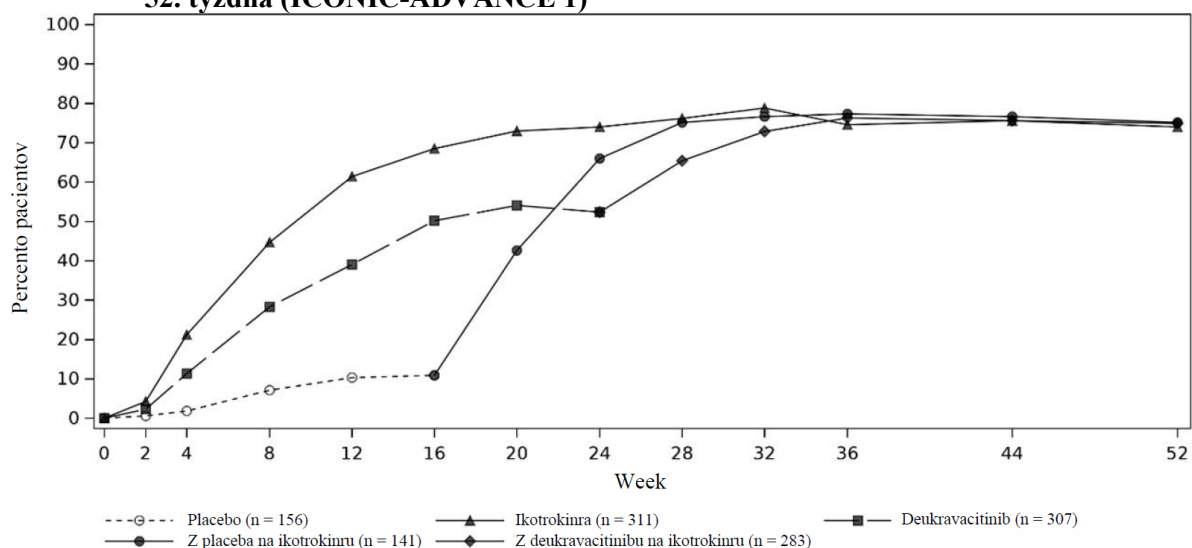


Odpoveď v priebehu času do 52. týždňa

Ikotrokinra preukázala rýchly nástup účinnosti u dospelých pacientov s odpoveďou IGA 0/1 a zlepšením o ≥ 2 stupne oproti východiskovému stavu, ktoré bolo pozorované už v 4. týždni, s pokračujúcim zlepšovaním do 24. týždňa a udrжанím tohto stavu do 52. týždňa v štúdií ICONIC-ADVANCE 1 (pozri obrázok 2).

V štúdiách ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2 sa až do 52. týždňa pozorovali podobné odpovede.

Obrázok 2: Podiel dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s odpoveďou IGA 0/1 a zlepšením o ≥ 2 stupne oproti východiskovému stavu do 52. týždňa (ICONIC-ADVANCE 1)



Kvalita života súvisiaca so zdravím/Výsledky hlásené pacientmi (ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2)

Tabuľka 3: Súhrn výsledkov hlásených pacientmi u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2)

Cieľový ukazovateľ	ICONIC-ADVANCE 1			ICONIC-ADVANCE 2		
	Iktrokinra (N = 311) n (%)	Deukravacitinib (N = 307) n (%)	Placebo (N = 156) n (%)	Iktrokinra (N = 320) n (%)	Deukravacitinib (N = 322) n (%)	Placebo (N = 81) n (%)
Skóre príznakov PSSD 0						
N ^a	286	272	142	296	282	70
8. týždeň	24 (8 %)	--	3 (2,1 %) ^b	27 (9 %)	--	1 (1,4 %) ^c
16. týždeň	68 (24 %)	25 (9 %) ^d	4 (2,8 %) ^e	64 (22 %)	36 (13 %) ^f	0 ^e
NRS PSSD pre svrbenie (≥ 4-bodové zlepšenie)						
N ^g	251	236	115	256	242	60
4. týždeň	56 (22 %)	--	8 (7 %) ^e	54 (21 %)	--	3 (4,9 %) ^h
16. týždeň	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. týždeň	172 (57 %)	121 (41 %) ⁱ	17 (11 %) ⁱ	168 (53 %)	127 (40 %) ⁱ	11 (14 %) ⁱ

PSSD = denník príznakov a prejavov psoriázy; DLQI = dermatologický index kvality života; NRS = číselná hodnotiacia stupnica

^a Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre príznakov PSSD > 0.

^b $p = 0,011$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.

^c $p = 0,025$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.

^d $p < 0,001$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a deukravacitinibom, upravené na multiplicitu.

^e $p < 0,001$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.

^f $p = 0,005$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a deukravacitinibom, upravené na multiplicitu.

^g Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre svrbenia PSSD ≥ 4 .

^h $p = 0,008$ pre porovnanie medzi iktrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.

ⁱ Tieto cieľové ukazovatele neboli kontrolované z hľadiska multiplicity.

^j Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre DLQI > 1.

V 16. týždni boli výsledky hlásené pacientmi v štúdiu ICONIC-LEAD u dospelých a dospelievajúcich porovnateľné s výsledkami pozorovanými v štúdiách ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2.

Dospelí a dospievajúci s ložiskovou psoriázou s postihnutím špecifických oblastí (pokožka hlavy, genitálie a ruky/nohy)

Do štúdie ICONIC-TOTAL boli zaradení dospelí a dospievajúci pacienti s ložiskovou psoriázou, u ktorých zlyhala aspoň jedna lokálna liečba ložiskovej psoriázy. Okrem toho museli mať pacienti aspoň stredne závažnú psoriázu na pokožke hlavy, genitáliách alebo na rukách/nohách.

Celkovo 311 pacientov (305 dospelých a 6 dospievajúcich pacientov) bolo randomizovaných do skupiny s ikotrokinrou 200 mg perorálne jedenkrát denne alebo do skupiny s placebom na 16 týždňov; 64 % bolo mužov a 78 % bolo belochov. Priemerný vek bol 45 (rozsah: 12 až 87) rokov, priemerná počiatočná hmotnosť bola 86 (rozsah: 40 až 246) kg, 1,9 % bolo vo veku 12 rokov až menej ako 18 rokov a 8 % bolo vo veku ≥ 65 rokov. Podiel pacientov s postihnutím BSA od 1 % do menej ako 10 % bol 36 %, pričom medián postihnutia BSA bol 12 %. Podiel pacientov s východiskovým skóre IGA 2 [mierne], 3 [stredne závažné] a 4 [závažné] bol 5 %, 73 % a 22 % v uvedenom poradí. Podiel pacientov s východiskovým skóre celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom špecifickým pre pokožku hlavy (*scalp-specific Investigator's Global Assessment*, ss-IGA) 3 alebo viac bol 81 %. Podiel pacientov so statickým skóre celkového hodnotenia lekárom pre genitálie (*static Physician's Global Assessment of Genitalia*, sPGA-G) 3 alebo viac bol 45 %. Podiel pacientov so skóre celkového hodnotenia rúk a nôh lekárom (*hands and feet Physician's Global Assessment*, hf-PGA) 3 alebo viac bol 23 %. Podskupiny pacientov s postihnutím pokožky hlavy, genitálií a rúk/nôh sa navzájom nevylučujú. Na začiatku liečby bolo 73 % pacientov po predchádzajúcej systémovej liečbe, 39 % pacientov absolvovalo predchádzajúcu fototerapiu a 33 % predchádzajúcu biologickú liečbu (anti-TNF lieky: 14 %, inhibítory IL-12/23: 9 %, inhibítory IL-23: 12 % a inhibítory IL-17: 9%).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel pacientov, ktorí v 16. týždni dosiahli skóre IGA 0 alebo 1 a zlepšenie o ≥ 2 stupne v porovnaní s východiskovým stavom. Hlavné klinické výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn výsledkov účinnosti u dospelých (n = 305) a dospievajúcich (n = 6) pacientov s ložiskovou psoriázou postihujúcou špecifické oblasti (pokožka hlavy, genitálie a ruky/nohy) (ICONIC-TOTAL)

Cieľový ukazovateľ	Ikotrokinra (N = 208) n (%)	Placebo (N = 103) n (%)
Primárny cieľový ukazovateľ		
IGA 0 alebo 1 so zlepšením o ≥ 2 stupne od východiskovej hodnoty		
Týždeň 16 ^a	118 (57 %)	6 (6 %) ^b
Rozdiel oproti placebu, % (95 % IS)		51 % (42 %, 59 %) ^b
Kľúčové sekundárne ukazovatele		
ss-IGA 0/1 (pokožka hlavy)		
N ^c	167	85
16. týždeň	110 (66 %)	9 (11 %) ^b
Svrbenie pokožky hlavy (≥ 4-bodové zlepšenie)		
N ^d	131	58
16. týždeň	77 (59 %)	5 (9 %) ^e
sPGA-G 0/1 (genitálie)		
N ^f	98	42
16. týždeň	75 (77 %)	9 (21 %) ^b
GPSS pre svrbenie v oblasti genitálií (≥ 4-bodové zlepšenie)		
N ^g	69	31
16. týždeň	44 (64 %)	4 (13 %) ^e
GenPs-SFQ položka 2 skóre 0/1 (genitálie)		
N ^h	55	25
16. týždeň	44 (80 %)	9 (36 %) ^e
hf-PGA 0/1 (ruky/nohy)		
N ⁱ	48	23
16. týždeň	20 (42 %)	6 (26 %) ^j

IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom; IS = interval spoľahlivosti; ss-IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom špecifické pre pokožku hlavy; s-PGA-G = statické celkové hodnotenie lekárom pre genitálie; GPSS = stupnica príznakov genitálnej psoriázy; GenPs-SFQ = dotazník o frekvencii sexuálnych aktivít u pacientov s genitálnou psoriázou; hf-PGA = celkové hodnotenie rúk a nôh lekárom; NRS = číselná hodnotiaci stupnica.

- ^a Primárny cieľový ukazovateľ pri porovnaní ikotrokinry s placebom.
^b $p < 0,001$ pre porovnanie medzi ikotrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.
^c Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre ss-IGA ≥ 3 .
^d Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre svrbenia pokožky hlavy NRS ≥ 4 a východiskovým skóre ss-IGA ≥ 3 .
^e $p = 0,008$ pre porovnanie medzi ikotrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu.
^f Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre sPGA-G ≥ 3 .
^g Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre NRS GPSS pre svrbenie v oblasti genitálií ≥ 4 a východiskovým skóre sPGA-G ≥ 3 .
^h Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre GenPs-SFQ položka 2 ≥ 2 a východiskovým skóre sPGA-G ≥ 3 .
ⁱ Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre hf-PGA ≥ 3 .
^j $p = 0,144$ pre porovnanie medzi ikotrokinrou a placebom, upravené na multiplicitu (nie je významné).

V štúdiu ICONIC-LEAD bolo v 16. týždni u pacientov liečených ikotrokinrou v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované väčšie zlepšenie (redukcia) psoriázy nechťov merané priemernou percentuálnou zmenou indexu závažnosti psoriázy nechťov (*mean Nail Psoriasis Severity Index*, mNAPSI) od začiatku liečby (ikotrokinra: -37,9 %, placebo: 1,7 %). Tieto účinky boli pozorované až do 24. týždňa.

Liečba ikotrokinrou viedla ku konzistentnému zlepšeniu u pacientov so psoriázou pokožky hlavy, genitálií, rúk/nôh a nechťov na začiatku liečby v štúdiách ICONIC-LEAD, ICONIC-ADVANCE 1 a ICONIC-ADVANCE 2. Tieto účinky boli pozorované až do 24. týždňa.

Pediatrická populácia

Účinnosť ikotrokinry bola hodnotená u 72 dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg.

V štúdiu ICONIC-LEAD bolo 44 % mužov a 73 % bolo belochov. Priemerný vek dospievajúcich bol 15 (rozsah: 12 až 17) rokov a priemerná hmotnosť bola 73 (rozsah: 41 až 130) kg. Frekvencia stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy, medián PASI a medián postihnutej BSA na začiatku liečby boli u dospievajúcich a dospelých porovnateľné. Dospievajúci mali medián postihnutej BSA 23 % a medián východiskového skóre PASI 18. V štúdiu ICONIC-LEAD bol podiel dospievajúcich so psoriázou pokožky hlavy (97 %) alebo genitálií (38 %) na začiatku liečby porovnateľný s dospelými (94 % a 37 %). Vyšší podiel dospelých, 47 %, mal na začiatku liečby psoriázu rúk/nôh v porovnaní s dospievajúcimi (33 %). Na začiatku liečby bolo 52 % dospievajúcich po predchádzajúcej systémovej liečbe, 20 % absolvovalo predchádzajúcu fototerapiu a 23 % predchádzajúcu biologickú liečbu (anti-TNF lieky: 12 %, inhibítory IL-12/23: 4,5 %, inhibítory IL-23: 1,5 % a inhibítory IL-17: 9 %). Ako sa predpokladalo, u dospievajúcich bola predchádzajúca systémová liečba menej častá v porovnaní s dospelými. Výsledky dospievajúcich zo štúdie ICONIC-LEAD sú uvedené v tabuľke 5 (cieľové ukazovatele nie sú kontrolované z hľadiska multiplicity).

Tabuľka 5: Súhrn klinických odpovedí a výsledkov hlásených pacientmi u dospievajúcich so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou (ICONIC-LEAD)

Cieľový ukazovateľ	Ikotrokinra (N = 44) n (%)	Placebo (N = 22) n (%)
IGA 0 alebo 1 a so zlepšením o ≥ 2 stupne od východiskovej hodnoty		
16. týždeň	37 (84 %)	6 (27 %)
IGA 0		
16. týždeň	18 (41 %)	1 (4,5 %)
PASI 90		
16. týždeň	31 (70 %)	3 (14 %)
PASI 100		
16. týždeň	13 (30 %)	1 (4,5 %)
Skóre CDLQI 0/1^a		
N	40	19
16. týždeň	27 (68 %)	2 (11 %)

IGA = celkové hodnotenie skúšajúcim lekárom; PASI = index plochy a závažnosti psoriázy; CDLQI = dermatologický index kvality života u detí.

^a Zahŕňa pacientov s východiskovým skóre CDLQI > 1.

Poznámka: Tieto zahrnuté cieľové ukazovatele neboli kontrolované na multiplicitu.

Miery krátkodobej odpovede u dospievajúcich v štúdiu ICONIC-LEAD v 16. týždni boli porovnateľné s mierami odpovede pozorovanými v populácii dospelých. Kohorta dospievajúcich sa nezúčastnila randomizovanej fázy vysadenia liečby. Otvorené údaje podporujú klinicky relevantný prínos u dospievajúcich pri pokračujúcej liečbe iktrokinrou až do 52. týždňa. Porovnanie údajov z 52. týždňa naprieč štúdiami podporuje podobné miery dlhodobej odpovede u dospievajúcich a dospelých.

V štúdiu ICONIC-TOTAL bolo zahrnutých iba 6 dospievajúcich. Numericky vyšší podiel dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších liečených iktrokinrou v porovnaní s placebom dosiahol v 16. týždni skóre IGA 0 alebo 1 a zlepšenie o ≥ 2 stupne oproti východiskovému stavu (67 % v skupine s iktrokinrou [N = 3] oproti 0 v skupine s placebom [N = 3]). Od 16. do 52. týždňa bola liečba u dospelých a dospievajúcich otvorená a bez kontrolnej skupiny.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ICOTYDE v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe ložiskovej psoriázy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Iktrokinra je zlúčenina s nízkou rozpustnosťou a nízkou permeabilitou.

Medián (rozsah) T_{max} iktrokinry po perorálnom podaní je u zdravých osôb 2,00 (0,25 – 8,00) hodiny. Priemerná hodnota C_{max} a priemerná hodnota AUC_{∞} iktrokinry boli 3,62 ng/ml, resp. 44,8 ng.h/ml.

Po opakovanom podávaní iktrokinry jedenkrát denne sa očakáva dosiahnutie rovnovážneho stavu iktrokinry do 3 dní s minimálnou akumuláciou, čo zodpovedá jej terminálnemu polčasu.

Interindividuálna variabilita C_{max} a AUC_{∞} sa odhaduje na 26,7 %, resp. 19,6 %.

Intraindividuálna variabilita C_{max} a AUC_{∞} sa odhaduje na 35,6 %, resp. 20,7 %.

Na základe predklinických údajov bola absolútna biologická dostupnosť iktrokinry < 1 %.

Vplyv jedla

U zdravých osôb súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 200 mg iktrokinry s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tuku znížilo AUC_{∞} a C_{max} o 43 %, resp. 59 % v porovnaní s podaním nalačno. Iktrokinra sa má užívať po prebudení najmenej 30 minút pred jedlom.

Perorálne podanie jednej 200 mg tablety iktrokinry s kofeínom nemalo za následok žiadny rozdiel v expozícii.

Podanie jednej tablety iktrokinry v dávke 200 mg perorálne spolu s plnotučným mliekom znížilo C_{max} o 33 % a AUC_{∞} o 24 % v porovnaní s podaním s vodou.

Distribúcia

Iktrokinra sa na 52 % viaže na plazmatické bielkoviny. Pomer rozdelenia medzi krvou a plazmou bol 0,53. Distribučný objem (V/F) v rovnovážnom stave je 92 800 l.

Biotransformácia

Ikotrokinra je peptid a hlavnou formou liečiva v plazme je intaktná účinná látka. Ikotrokinra sa metabolizuje peptidovým katabolizmom na menšie peptidy a nie je metabolizovaná enzýmami CYP.

Eliminácia

Medián terminálneho polčasu ($t_{1/2}$) ikotrokinry je 12 hodín. Klírens po perorálnom podaní (Cl/F) je 6 550 l/h.

Väčšina účinnej látky sa neabsorbuje, pričom 37 % až 81 % intaktného lieku sa vylučuje v nezmenenej forme stolicou do 24 hodín po perorálnom podaní dávky 10 až 1 000 mg. Menej ako 0,001 % podanej dávky bolo vylúčené ako intaktný liek v moči.

Renálny klírens je hlavnou cestou eliminácie absorbovaného lieku.

Linearita

Po perorálnom podaní sa C_{max} a AUC ikotrokinry u zdravých osôb zvyšovali takmer úmerne k dávke v rozmedzí dávok 10 až 1 000 mg (približne 0,05 až 5-násobok odporúčanej dávky).

Imunogenita

U pacientov liečených ikotrokinrou, u ktorých sa vytvorili protilátky proti lieku, populačná farmakokinetická analýza založená na súhrnných údajoch zo štyroch klinických štúdií fázy III do 52. týždňa ukázala, že hodnoty C_{max} a AUC sa v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa protilátky proti lieku nevytvorili, zvýšili 1,2-násobne, resp. 1,3-násobne.

Do 52. týždňa nebol zistený žiadny klinicky významný vplyv protilátok proti lieku na farmakokinetiku, bezpečnosť ani účinnosť ikotrokinry.

Osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemajú vek (12 – 87 rokov), pohlavie, rasa ani etnická príslušnosť klinicky významný vplyv na farmakokinetiku ikotrokinry.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem ikotrokinry po perorálnom podaní sa zvyšovali s rastúcou telesnou hmotnosťou (39 – 211 kg). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrická populácia (12 rokov až menej ako 18 rokov)

U pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg neboli v porovnaní s dospelými pozorované žiadne významné rozdiely v systémovej expozícii ikotrokinry.

Starší pacienti

V populačnej farmakokinetickej analýze nemal vek významný vplyv na farmakokinetiku ikotrokinry.

Porucha funkcie obličiek

AUC_∞ ikotrokinry sa zvýšila 2,47-násobne a 2,78-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 60 ml/min), resp. závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR ≥ 15 až < 30 ml/min), v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min). Mierna porucha funkcie obličiek (eGFR ≥ 60 až < 90 ml/min) nemala na základe populačnej farmakokinetickej analýzy žiadny vplyv na expozíciu ikotrokinry. Pacienti s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (eGFR < 15 ml/min) alebo pacienti na dialýze neboli skúmaní (pozri časť 4.2).

Hodnota C_{max} ikotrokinry sa zvýšila 1,79-násobne a 1,27-násobne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 30$ až < 60 ml/min), resp. závažnou poruchou funkcie obličiek ($eGFR \geq 15$ až < 30 ml/min), v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek ($eGFR \geq 90$ ml/min).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene neboli vykonané žiadne formálne farmakokinetické štúdie s ikotrokinrou. Je nepravdepodobné, že zmeny funkcie pečene budú mať nejaký vplyv na elimináciu ikotrokinry, keďže ikotrokinra nie je metabolizovaná pečeňovými enzýmami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Ikotrokinra nebola embryotálna ani teratogénna u potkanov ani králikov pri expozícii matky rovnajúcej sa najmenej 95-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre človeka (*maximum recommended human dose*, MRHD), resp. na základe neviazanej AUC. U králikov sa pri expozícii matky rovnajúcej sa 95-násobku MRHD na základe neviazanej AUC pozoroval úbytok telesnej hmotnosti matky, nízky príjem potravy a potraty.

Ikotrokinra nemala u potkanov žiadny vplyv na prenatálny a postnatálny vývoj pri expozícii matky v dávke rovnajúcej sa 127-násobku MRHD na základe celkovej AUC. Hoci sa ikotrokinra nemerala priamo v mlieku potkanov, bola zistená v plazme dojčených mláďat potkanov. Na 12. postnatálny deň bol priemerný pomer plazmatických koncentrácií ikotrokinry u mláďat k matke 0,042 až 0,29.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

krospovidón (E1202)
stearát horečnatý (E572)
oloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (bezvodý koloidný oxid kremičitý a mikrokryštalická celulóza)

Filmový obal

glycerol-monokaprylokaprát typu 1 (E471)
žltý oxid železitý (E172)
makrogol a polyvinylalkohol vrúbľovaný, kopolymér (E1209)
polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný (E1203)
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Blister

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaša

Uchovávajte v pôvodnom obale a fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister

Filmom obalené tablety sú balené v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami z hliníkovej/hliníkovej fólie.

- Jednotkové balenia obsahujúce 7×1 filmom obalenú tabletu (1 blistrový strip so 7 tabletami) alebo 28×1 filmom obalenú tabletu (4 blistrové stripy, každý so 7 tabletami).
- Viacpočetné balenia obsahujúce 84 (3 balenia po 28×1) filmom obalených tabliet.

Fľaša

HDPE fľaša so silikagélovým vysúšadlom a polypropylénovým detským bezpečnostným uzáverom obsahujúca 30 filmom obalených tabliet. Pacienti majú byť poučení, aby uchovávali vysúšadlo vo fľaši a neprehŕtali ho.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.