



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-4071-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 5 de Junio de 2023

Referencia: 1-0047-2001-000783-22-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000783-22-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. en representación de BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 04/04/2023 12:09:54 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2022-116861058.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SOTYKTU y nombre/s genérico/s DEUCRAVACITINIB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L. , representante del laboratorio BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 04/04/2023 12:09:54, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/04/2023 12:09:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/04/2023 12:09:54, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 04/04/2023 12:09:54.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY representada por BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000783-22-7

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.06.05 16:07:16 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ROTULO SECUNDARIO
SOTYKTU

Bristol Myers Squibb

SOTYKTU
DEUCRAVACITINIB
6 mg

Comprimidos

Para uso oral

Envase conteniendo un frasco con 30 comprimidos

Cada comprimido contiene 6 mg de deucravacitinib.
Excipientes: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, acetato succinato de hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, dióxido de silicio y Opadry® II Rosa.

Leer el prospecto antes de usar.

Venta bajo receta archivada

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

SOTYKTU puede tomarse con o sin alimentos

Almacenar a 30°C o menos

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°
Venta bajo receta archivada
Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. Del Libertador 77 / 101, piso 7°,
Vicente López, Pcia. de Buenos Aires.
Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo – Farmacéutica.

Fabricado por: Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Canadá
Envasado por: AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Estados Unidos



LOTE:
ENCIMIENTO:

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551



VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Información para el Paciente

SOTYKTU™ (deucravacitinib)

6 mg

Comprimidos

Uso oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea esta Información para el Paciente antes de iniciar su tratamiento con SOTYKTU y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Esta Información para el Paciente no reemplaza la conversación con su médico acerca de su condición médica o su tratamiento.

FORMULA

Cada comprimido de SOTUKTU contiene:

Deucravacitinib.....6 mg

Excipientes: hipromelosa acetato succinato 34 mg, lactosa anhidra 44 mg, celulosa microcristalina 102,5 mg, croscarmelosa sódica 10 mg, dióxido de silicio 2 mg, estearato de magnesio 1,50 mg, Opadry II rosa 6 mg.

En este prospecto

¿Qué es SOTYKTU y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con SOTYKTU?

¿Cómo debo tomar SOTYKTU?

Posibles efectos secundarios de SOTYKTU

¿Cómo debo conservar SOTYKTU?

Presentaciones

¿Qué es SOTYKTU y para qué se utiliza?

SOTYKTU es un medicamento de venta bajo receta que se usa para tratar adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que pueden beneficiarse de inyecciones o píldoras (terapia sistémica) o tratamiento con luz ultravioleta (fototerapia).

No se sabe si SOTYKTU es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

¿Qué necesita saber antes y después del tratamiento con SOTYKTU?

No tome SOTYKTU si es alérgico a deucravacitinib o a cualquiera de los componentes de SOTYKTU. Consulte el final de este Prospecto de Información al Paciente para obtener una lista completa de los ingredientes de SOTYKTU.

Antes de tomar SOTYKTU, informe a su médico sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SOTYKTU?”
- tiene problemas hepáticos o problemas renales
- tiene altos niveles de grasa en sangre (triglicéridos)
- ha recibido recientemente o tiene programado recibir una inmunización (vacuna). Debe evitar recibir vacunas a virus vivos durante el tratamiento con SOTYKTU.
- está embarazada o planea quedar embarazada. No se sabe si SOTYKTU puede dañar al bebé por nacer.
- Reporte su embarazo a la línea de notificación de Eventos Adversos de Bristol Myers Squibb llamando al 0800-666-1179.
- está amamantando o planea amamantar. No se sabe si SOTYKTU pasa a la leche materna.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados, los medicamentos de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Lleve una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.

Antes de comenzar con SOTYKTU, informe a su médico si:

- está siendo tratado por una infección
- ha tenido una infección que no desaparece o sigue reapareciendo
- tiene tuberculosis o ha estado en contacto estrecho con alguien con tuberculosis
- tiene o ha tenido hepatitis B o C
- cree que tiene una infección o tiene síntomas de una infección, tales como:
 - fiebre, sudores o escalofríos
 - dolores musculares
 - pérdida de peso
 - tos
 - dificultad para respirar

- sangre en la flema (moco)
- piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo diferentes de su psoriasis
- diarrea o dolor de estómago
- ardor al orinar u orinar con más frecuencia de lo normal
- sensación de mucho cansancio

Después de comenzar a tomar SOTYKTU, llame a su médico de inmediato si tiene una infección o tiene síntomas de una infección.

SOTYKTU puede hacerlo más propenso a contraer infecciones o empeorar cualquier infección que tenga.

- **Cáncer.** Se han informado ciertos tipos de cáncer, incluido linfoma, en personas que toman SOTYKTU.
 - Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer.
- **Problemas musculares (rabdomiólisis).** SOTYKTU puede causar problemas musculares que pueden ser graves. El tratamiento con SOTYKTU puede aumentar el nivel de una enzima en la sangre llamada creatina fosfoquinasa (CPK), lo que puede ser un signo de daño muscular. El aumento de CPK es común en personas que toman SOTYKTU. Su médico puede indicarle que deje de tomar SOTYKTU si la cantidad de CPK en su sangre aumenta demasiado o si usted tiene signos y síntomas de problemas musculares graves. Informe a su médico de inmediato si tiene alguno de estos signos o síntomas de problemas musculares graves:
 - dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable
 - sensación de mucho cansancio
 - fiebre
 - orina de color oscuro

Consulte “**Posibles efectos secundarios de SOTYKTU**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo tomar SOTYKTU?

- Tome SOTYKTU exactamente como se lo indique su médico.
- Tome SOTYKTU 1 vez al día.
- Tome SOTYKTU con o sin alimentos.
- No triture, corte ni mastique los comprimidos de SOTYKTU.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Posibles efectos secundarios de SOTYKTU

SOTYKTU puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- **Reacciones alérgicas serias.** Deje de tomar SOTYKTU y obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de una reacción alérgica seria:
 - mareos
 - hinchazón de la cara, los párpados, los labios, la boca, la lengua o la garganta
 - dificultad para respirar u opresión en la garganta
 - opresión en el pecho
 - erupción cutánea, urticaria
- **Infecciones.** SOTYKTU es un medicamento que afecta el sistema inmunológico. SOTYKTU puede reducir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones y puede aumentar el riesgo de infecciones. Algunas personas han tenido infecciones serias mientras tomaban SOTYKTU, como infecciones de los pulmones, incluyendo neumonía y tuberculosis, y COVID-19.
 - Su médico debe revisarlo para detectar infecciones y tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con SOTYKTU.
 - Su médico puede tratarlo por tuberculosis antes de que comience el tratamiento con SOTYKTU, si usted tiene antecedentes de tuberculosis o tuberculosis activa.
 - Su médico debe vigilarlo de cerca para detectar signos y síntomas de tuberculosis durante el tratamiento con SOTYKTU.
 - Si usted contrae una infección seria, su médico puede indicarle que deje de tomar SOTYKTU hasta que se controle la infección.

SOTYKTU no debe utilizarse en personas con una infección seria activa, incluidas infecciones localizadas. No debe comenzar a tomar SOTYKTU si tiene algún tipo de infección, a menos que su médico le diga que está bien.

Puede tener un mayor riesgo de desarrollar culebrilla (herpes zóster).

SOTYKTU puede causar efectos secundarios serios, que incluyen:

- Consulte "**¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre SOTYKTU?**"
- **Cambios en ciertos resultados de análisis de laboratorio.** Se han producido cambios en análisis de laboratorio en algunas personas que toman SOTYKTU. Su médico puede realizarle análisis de sangre antes de que usted comience a tomar SOTYKTU y durante el tratamiento con SOTYKTU para verificar lo siguiente:

- **Aumento de triglicéridos.** Los triglicéridos son un tipo de grasa que se encuentra en la sangre. Demasiada grasa en la sangre puede causar problemas en el corazón.
- **Aumento de las enzimas hepáticas.** Las enzimas hepáticas se encuentran en la sangre y ayudan a saber si el hígado está funcionando normalmente. Si sus enzimas hepáticas aumentan demasiado, es posible que su médico necesite realizar pruebas adicionales en su hígado y puede indicarle que deje de tomar SOTYKTU si cree que SOTYKTU está dañando su hígado.
- **Riesgos potenciales de la inhibición de la quinasa Janus (JAK).** SOTYKTU es un inhibidor de la tirosina quinasa 2 (TYK2). TYK2 pertenece a la familia JAK. No se sabe si tomar SOTYKTU tiene los mismos riesgos que tomar inhibidores de JAK. Se ha registrado un aumento del riesgo de muerte (por cualquier causa) en personas de 50 años de edad o mayores con al menos 1 factor de riesgo de enfermedad cardíaca (cardiovascular) que tomaban un inhibidor de JAK para tratar la artritis reumatoidea (AR), en comparación con personas que tomaban otro medicamento de una clase de medicamentos llamados bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF). SOTYKTU no debe usarse en personas con AR.

Los efectos secundarios más comunes de SOTYKTU incluyen:

- resfrío común, dolor de garganta e infección de los senos paranasales (infecciones de las vías respiratorias superiores)
- herpes labial (herpes simple)
- llagas en los labios internos, las encías, la lengua o el techo de la boca (aftas)
- poros del cabello inflamados (foliculitis)
- acné

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SOTYKTU.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios.

¿Cómo debo conservar SOTYKTU?

Almacene SOTYKTU a 30°C o menos.

Mantenga SOTYKTU y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de SOTYKTU

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los enumerados en la Guía de Información al Paciente. No use SOTYKTU para una afección para la cual no fue recetado. No le dé SOTYKTU a otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o médico información sobre SOTYKTU escrita para profesionales de la salud.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT
Responde 0800-333-1234.

Presentaciones

Envase conteniendo 1 frasco con 30 comprimidos

CONSULTE A SU MÉDICO

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Disp. N°:

Fecha de la última revisión:

Fabricado por:
Patheon Inc., Mississauga ON L5N 7K9, Canadá.

Envasado por:
AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Estados Unidos

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Septiembre 2022



PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551



VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Prospecto

SOTYKTU™ (deucravacitinib)

6 mg

Comprimidos

Uso Oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 6 mg de deucravacitinib como principio activo y los siguientes ingredientes inactivos: lactosa anhidra (44 mg), croscarmelosa sódica (10 mg), hipromelosa acetato succinato (34 mg), estearato de magnesio (1.50 mg), celulosa microcristalina (102.5 mg), dióxido de silicio (2 mg), Opadry® II Rosa (6 mg).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos. Código ATC: L04AA56

INDICACIONES Y USO

SOTYKTU está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

Limitaciones de uso:

No se recomienda el uso de SOTYKTU en combinación con otros inmunosupresores potentes.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Evaluaciones e Inmunizaciones Recomendadas Antes del Inicio del Tratamiento

Evalúe a los pacientes en busca de infección por tuberculosis (TB) activa y latente antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. Si el resultado es positivo, comience el tratamiento para la TB antes de usar SOTYKTU.

Actualice las inmunizaciones del paciente, de acuerdo con las guías actuales.

Posología Recomendada

La dosis recomendada de SOTYKTU es de 6 mg por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

No corte, ni triture o mastique los comprimidos.

Posología Recomendada en Pacientes con Insuficiencia Hepática

SOTYKTU no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos: de 6 mg, rosados, redondos, biconvexos, impresos con láser con “BMS 895” y “6 mg” de un lado y sin contenido del otro lado.

CONTRAINDICACIONES

SOTYKTU está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a deucravacitinib o a cualquiera de los excipientes de SOTYKTU.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, en pacientes que recibieron SOTYKTU. Si se produce una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, instituya la terapia adecuada y suspenda SOTYKTU.

Infecciones

SOTYKTU puede aumentar el riesgo de infecciones.

Se han informado infecciones graves en pacientes con psoriasis que recibieron SOTYKTU. Las infecciones graves más comunes informadas con SOTYKTU incluyeron neumonía y COVID-19.

Evite el uso de SOTYKTU en pacientes con una infección activa o grave.

Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar SOTYKTU en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis
- con antecedentes de una infección grave u oportunista
- con afecciones subyacentes que pueden predisponerlos a las infecciones.

Monitoree de cerca a los pacientes para detectar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con SOTYKTU. El paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con SOTYKTU debe someterse a pruebas de diagnóstico de forma rápida y

completa; debe iniciarse una terapia antimicrobiana apropiada; y el paciente debe ser monitoreado de cerca. Interrumpa SOTYKTU si el paciente desarrolla una infección grave. No reanude SOTYKTU hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Reactivación Viral

Se informó reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) en ensayos clínicos con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones por herpes simple en 17 pacientes (6.8 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo.

Se notificó herpes zóster multidermatomal en un paciente inmunocompetente que recibió SOTYKTU.

Durante los ensayos PSO-1, PSO-2 y el de extensión de etiqueta abierta (OLE, por sus siglas en inglés) en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, la mayoría de los pacientes que informaron eventos de herpes zóster mientras recibían SOTYKTU tenían menos de 50 años de edad.

Se desconoce el impacto de SOTYKTU en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes con pruebas de detección positivas para hepatitis B o C, o hepatitis B crónica, o hepatitis C no tratada fueron excluidos de los ensayos clínicos. Considere realizar pruebas de detección de hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación de acuerdo con las guías clínicas antes y durante la terapia con SOTYKTU. Si se presentan signos de reactivación, consulte con un especialista en hepatitis. No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con hepatitis B o hepatitis C activa.

Tuberculosis

En los ensayos clínicos, de 4 pacientes con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados con SOTYKTU y recibieron la profilaxis antituberculosa adecuada, ninguno desarrolló tuberculosis activa (durante el seguimiento medio de 34 semanas). Un paciente, que no tenía tuberculosis latente, desarrolló tuberculosis activa después de recibir 54 semanas de SOTYKTU.

Evalúe a los pacientes en busca de infección latente y activa por tuberculosis antes de iniciar tratamiento con SOTYKTU. No administre SOTYKTU a pacientes con tuberculosis activa. Inicie el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar SOTYKTU.

Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar SOTYKTU en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un curso de tratamiento adecuado. Supervise a los pacientes que reciben SOTYKTU para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante el tratamiento.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Se observaron neoplasias malignas, incluidos linfomas, en los ensayos clínicos con SOTYKTU.

Considere los beneficios y riesgos individuales para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia con SOTYKTU, particularmente en pacientes con una neoplasia maligna conocida (distinta de cáncer de piel no melanómico tratado con éxito) y en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna durante el tratamiento con SOTYKTU.

Rabdomiólisis y CPK Elevada

Se informaron casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con SOTYKTU, que causaron la interrupción o discontinuación de la dosis de SOTYKTU.

El tratamiento con SOTYKTU se asoció con una mayor incidencia de elevación asintomática de creatina fosfoquinasa (CPK) y rabdomiólisis en comparación con el tratamiento con placebo. Discontinúe SOTYKTU si se presentan niveles de CPK marcadamente elevados o si se diagnostica o sospecha miopatía. Indique a los pacientes que notifiquen de inmediato cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, especialmente si se acompaña de malestar general o fiebre.

Anomalías de Laboratorio

Elevaciones de triglicéridos: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con aumentos en los niveles de triglicéridos. No se ha determinado el efecto de este parámetro elevado sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Evalúe periódicamente los triglicéridos séricos de acuerdo con las guías clínicas para hiperlipidemia mientras los pacientes estén recibiendo tratamiento con SOTYKTU. Maneje a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas para el manejo de la hiperlipidemia.

Elevaciones de enzimas hepáticas: El tratamiento con SOTYKTU se asoció con un aumento en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con el tratamiento con placebo. Se informaron elevaciones de transaminasas hepáticas en suero ≥ 3 veces el límite superior del rango normal (ULN) en pacientes tratados con SOTYKTU. Evalúe las enzimas hepáticas en condición basal y posteriormente en pacientes con enfermedad hepática conocida o sospechada de acuerdo con el manejo de rutina del paciente. Si se producen aumentos de las enzimas hepáticas relacionados con el tratamiento y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, interrumpa SOTYKTU hasta que se descarte un diagnóstico de lesión hepática.

Inmunizaciones

Antes de iniciar terapia con SOTYKTU, considere completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías de inmunización actuales, incluida la vacunación profiláctica contra el herpes zóster. Evite el uso de vacunas de virus vivos en pacientes tratados con SOTYKTU. No se ha evaluado la respuesta a vacunas de virus vivos o atenuadas.

Riesgos Potenciales Relacionados con la Inhibición de JAK

No se sabe si la inhibición de TYK2 puede estar asociada con las reacciones adversas observadas o potenciales de la inhibición de Janus quinasa (JAK). En un gran ensayo clínico, aleatorizado, de seguridad post comercialización en Artritis reumatoidea (AR), de un inhibidor de la JAK se observaron tasas más altas de mortalidad por cualquier causa, incluida muerte súbita de origen cardiovascular, eventos adversos cardiovasculares graves, trombosis general, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en pacientes de 50 años de edad o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con el inhibidor de JAK en comparación con los tratados con bloqueadores del TNF. SOTYKTU no está aprobado para su uso en AR.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto:

- Infecciones
- Neoplasias malignas, incluidos linfomas
- Anomalías de laboratorio

Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de SOTYKTU se evaluó en dos ensayos controlados con placebo y con agente activo (PSO-1 y PSO-2) y en un ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron el PSO-1 o el PSO-2. En estos ensayos clínicos, un total de 1519 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos para terapia sistémica o fototerapia recibieron SOTYKTU 6 mg por vía oral una vez al día. De estos, 1141 pacientes estuvieron expuestos a SOTYKTU durante al menos un año.

En los ensayos PSO-1 y PSO-2, 1681 pacientes fueron aleatorizados para recibir SOTYKTU 6 mg (840 pacientes), placebo (419 pacientes) o apremilast 30 mg dos veces al día (422 pacientes). Todos los pacientes aleatorizados al placebo cambiaron a SOTYKTU en la Semana 16. Todos los demás pacientes permanecieron en su grupo de tratamiento original hasta la Semana 24, momento en el cual los pacientes podían continuar con el mismo tratamiento o cambiar a SOTYKTU o placebo. La edad promedio de los pacientes fue de 47 años. La mayoría de los pacientes eran de raza blanca (87%) y sexo masculino (67%).

En el período controlado con placebo de 16 semanas de los ensayos clínicos combinados (PSO-1 y PSO-2), la discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas en pacientes que recibieron SOTYKTU fue del 2.4%, en comparación con el 3.8% para el placebo.

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes en el grupo de SOTYKTU y en una tasa más alta que en el grupo del placebo durante el período controlado de 16 semanas.

Tabla 1: Reacciones Adversas que Ocurrieron en $\geq 1\%$ de los Pacientes con Psoriasis en Placas en el Grupo de SOTYKTU y con más Frecuencia que en el Grupo del Placebo en los Ensayos PSO-1 y PSO-2 Hasta la Semana 16

Reacción Adversa	SOTYKTU 6 mg una vez al día N=840 n (%)	Placebo N=419 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	161 (19.2)	62 (14.8)
Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre (CPK)	23 (2.7)	5 (1.2)
Herpes simple ^b	17 (2.0)	1 (0.2)
Úlceras en la boca ^c	16 (1.9)	0 (0.0)
Foliculitis	14 (1.7)	0 (0.0)
Acné ^d	12 (1.4)	1 (0.2)

^aIncluye infección de vías respiratorias superiores (viral, bacteriana y no especificada), nasofaringitis, faringitis (incluida viral, estreptocócica y no especificada), sinusitis (incluida aguda, viral, bacteriana), rinitis, rinotraqueítis, traqueítis, laringitis y amigdalitis (incluida bacteriana, estreptocócica).

^bIncluye herpes oral, herpes genital, herpes simple e infección por virus del herpes.

^cIncluye ulceración de la boca, úlcera aftosa, ulceración de la lengua y estomatitis.

^dIncluye acné, acné quístico y dermatitis acneiforme.

Las reacciones adversas que ocurrieron en $< 1\%$ de los pacientes del grupo de SOTYKTU fueron por herpes zóster.

Reacciones Adversas Específicas

Se informan las tasas de incidencia ajustadas por exposición para todas las reacciones adversas que se presentan a continuación.

Infecciones

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se produjeron infecciones en el 29% del grupo de SOTYKTU (116 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 22% del grupo del placebo (83.7 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de las infecciones no fueron serias, registraron una gravedad de leve a moderada, y no condujeron a la discontinuación de SOTYKTU.

En el período controlado con placebo de 16 semanas, se informaron infecciones serias en 5 pacientes (2.0 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Las infecciones serias más comunes reportadas durante el período de tratamiento de 52 semanas fueron neumonía y COVID-19.

Neoplasias Malignas

Durante el período de tratamiento de 0 a 52 semanas de los dos ensayos clínicos, PSO-1 y PSO-2 (exposición total de 986 pacientes-año con SOTYKTU), se informaron neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanómico) en 3 pacientes tratados con SOTYKTU (0.3 por cada 100 pacientes-año), incluidos casos únicos de cada uno de cáncer de mama, carcinoma hepatocelular y linfoma después de 24, 32 y 25 semanas de tratamiento, respectivamente.

Durante el PSO-1, el PSO-2 y el ensayo de extensión abierto en el que podían enrolarse los pacientes que completaron los ensayos controlados, un total de 3 pacientes (0.1 por cada 100 pacientes-año) desarrollaron linfoma mientras recibían SOTYKTU después de 25, 77 y 98 semanas de tratamiento.

Anomalías de Laboratorio

Creatina Fosfoquinasa (CPK)

En el período de 16 semanas controlado con placebo, se notificó un aumento de CPK (incluido de Grado 4) en 23 pacientes (9.3 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 5 pacientes (4.1 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Elevaciones de Enzimas Hepáticas

Se observaron eventos de aumento de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces el ULN en pacientes tratados con SOTYKTU. En el período controlado con placebo de 16 semanas:

- Se informaron elevaciones de ALT ≥ 3 veces el ULN en 9 pacientes (3.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.
- Se informaron elevaciones de AST ≥ 3 veces el ULN en 13 pacientes (5.2 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 2 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con placebo.

Disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (GFR)

En el período controlado con placebo de 16 semanas en pacientes que tenían insuficiencia renal moderada (eGFR 30-59 ml/min) en condición basal, se notificó una disminución de la GFR en 4 pacientes (1.6 por cada 100 pacientes-año) tratados con SOTYKTU y en 1 paciente (0.8 por cada 100 pacientes-año) tratado con placebo. Dos de los pacientes tratados con deucravacitinib tuvieron un empeoramiento de la proteinuria basal.

Elevaciones de Lípidos

La media de triglicéridos aumentó en 10.3 mg/dL durante el período de tratamiento de 16 semanas en pacientes tratados con SOTYKTU y en 9.1 mg/dL durante el período de tratamiento de 52 semanas.

Seguridad hasta la Semana 52

En el PSO-1 y el PSO-2, la tasa de incidencia de reacciones adversas ajustada por exposición en pacientes tratados con SOTYKTU desde la Semana 0 hasta la Semana 52 que no cambiaron de tratamiento no aumentó en comparación con la tasa observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de Riesgos

Los datos disponibles de los informes de casos sobre el uso de SOTYKTU durante el embarazo son insuficientes para evaluar el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo, o resultados maternos o fetales adversos.

En estudios de reproducción animal, no se observaron efectos sobre el desarrollo embriofetal con la administración oral de deucravacitinib a ratas y conejos durante la organogénesis en dosis que eran al menos 91 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 6 mg una vez al día.

Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdidas u otros resultados adversos. Se desconoce el riesgo de base de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

Informe los embarazos a la línea de notificación de eventos adversos de Bristol Myers Squibb llamando al 0800-666-1179.

Datos

Datos en Animales

Deucravacitinib se administró por vía oral durante el período de organogénesis en dosis de 5, 15 o 75 mg/kg/día a ratas y de 1, 3 o 10 mg/kg/día a conejos. Deucravacitinib no se asoció con letalidad embriofetal ni con malformaciones fetales en ninguna de las especies. Estas dosis dieron como resultado exposiciones maternas (AUC) que fueron 266 veces (rata) o 91 veces (conejo) mayores que la exposición a la MRHD.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se administró deucravacitinib por vía oral desde el día de gestación 6 hasta el día de lactancia 20, en dosis de 5, 15 o 50 mg/kg/día. Con 50 mg/kg/día, las crías F1 tuvieron ganancias de peso corporal reducidas durante el período previo al destete. Después del destete, los pesos corporales de las crías F1 afectadas se normalizaron gradualmente a los niveles de control. No se observaron efectos maternos con 50 mg/kg/día (110 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observaron efectos relacionados con deucravacitinib en el desarrollo posnatal, el comportamiento neurológico o el desempeño reproductivo de la cría en dosis de hasta 15 mg/kg/día (19 veces la MRHD según la comparación del AUC).

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay datos sobre la presencia de deucravacitinib en la leche materna humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Deucravacitinib está presente en la leche de rata. Cuando una droga está presente en la leche animal, es probable que esté presente en la leche humana. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de SOTYKTU por parte de la madre y cualquier posible efecto adverso en el lactante a causa de SOTYKTU o de la afección materna subyacente.

Datos

Datos en Animales

Se administró una dosis oral única de 5 mg/kg de deucravacitinib radiomarcado a ratas lactantes (días 8 a 12 posparto). Deucravacitinib y/o sus metabolitos estaban presentes en la leche de las ratas lactantes.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de SOTYKTU en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 1519 pacientes con psoriasis en placas tratados con SOTYKTU, 152 (10%) tenían 65 años o más, y 21 (1.4%) tenían 75 años o más.

Durante el período de las Semanas 0 a 16, para aquellos pacientes que recibieron SOTYKTU sin cambiar de brazo de tratamiento (80 pacientes \geq 65 años, incluidos 12 pacientes \geq 75 años), hubo una tasa más alta de reacciones adversas serias en general, incluidas infecciones serias, y discontinuaciones debido a reacciones adversas en comparación con los adultos más jóvenes.

No se han observado diferencias generales en la eficacia de SOTYKTU entre pacientes de 65 años o más y pacientes adultos más jóvenes.

Insuficiencia Renal

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que reciben diálisis.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajustar la dosis de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). No se recomienda el uso de SOTYKTU en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con respecto a la sobredosis humana con SOTYKTU.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

El grado de eliminación de deucravacitinib por hemodiálisis fue pequeño (5.4% de la dosis por tratamiento de diálisis) y, por lo tanto, la hemodiálisis para el tratamiento de la sobredosis con SOTYKTU es limitada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Deucravacitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa 2 (TYK2). TYK2 es un miembro de la familia de quinasa Janus (JAK). Deucravacitinib se une al dominio regulatorio de TYK2, estabilizando una interacción inhibidora entre los dominios regulatorio y catalítico de la enzima. Esto da como resultado la inhibición alostérica de la activación mediada por el receptor de TYK2 y su activación en cascada de los Transductores de Señal y Activadores de la Transcripción (STAT), como se muestra en los ensayos basados en células. Las quinastas JAK, incluida TYK2, funcionan como pares de homodímeros o heterodímeros en las vías de JAK-STAT. TYK2 se empareja con JAK1 para mediar en múltiples vías de citoquinas, y también se empareja con JAK2 para transmitir señales, como se muestra en los ensayos basados en células. Actualmente no se conoce el mecanismo preciso que vincula la inhibición de la enzima TYK2 con la eficacia terapéutica en el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave.

Farmacodinámica

En pacientes con psoriasis, deucravacitinib redujo la expresión génica asociada a la psoriasis en la piel psoriásica de manera dependiente de la dosis, incluyendo reducciones en los genes regulados por la vía de la IL-23 y la vía del IFN tipo I. Deucravacitinib redujo IL-17A, IL-19 y beta-defensina en un 47 a 50%, 72%, y 81 a 84%, respectivamente, después de 16 semanas de tratamiento una vez al día. Se desconoce la relación entre estos marcadores farmacodinámicos y los mecanismos por los cuales deucravacitinib ejerce sus efectos clínicos.

Electrofisiología Cardíaca

A una dosis 6 veces superior a la dosis recomendada de 6 mg una vez al día en pacientes con psoriasis, SOTYKTU no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

Farmacocinética

Después de la administración oral, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de deucravacitinib en plasma aumentaron proporcionalmente en un rango de dosis de 3 mg a 36 mg (0.5 a 6 veces la dosis recomendada aprobada) en individuos sanos. La acumulación de deucravacitinib fue <1.4 veces después de la administración una vez al día en individuos sanos. La farmacocinética de deucravacitinib y su

metabolito activo, BMT-153261, fue comparable entre individuos sanos y pacientes con psoriasis. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{24} en estado estacionario de deucravacitinib luego de la administración de 6 mg una vez al día fueron 45 ng/ml y 473 ng·hr/ml, respectivamente. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{24} en estado estacionario del metabolito activo de deucravacitinib, BMT-153261, luego de la administración de 6 mg una vez al día, fueron de 5 ng/ml y 95 ng·hr/ml, respectivamente.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de deucravacitinib fue del 99%, y la mediana de $T_{m\acute{a}x}$ osciló entre 2 y 3 horas en individuos sanos.

Efecto de los Alimentos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de deucravacitinib tras la administración de una comida rica en grasas y calorías (951 kcal en total, con una distribución aproximada de 52% de grasas, 33% de carbohidratos y 15% de proteínas). La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de deucravacitinib cuando se administró con alimentos se redujeron en aproximadamente un 24% y un 11%, respectivamente, y el $T_{m\acute{a}x}$ se prolongó en 1 hora. La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de BMT-153261 cuando se administró con alimentos se redujeron en aproximadamente un 23% y un 10%, respectivamente, y el $T_{m\acute{a}x}$ se prolongó en 2 horas.

Distribución

El volumen de distribución de deucravacitinib en estado estacionario es de 140 L. La unión a proteínas de deucravacitinib fue del 82 al 90%, y la proporción de concentración en sangre a plasma fue de 1.26.

Eliminación

La vida media terminal de deucravacitinib fue de 10 horas. La depuración renal de deucravacitinib osciló entre 27 y 54 ml/minuto.

Metabolismo

Deucravacitinib es metabolizado por el citocromo P-450 (CYP) 1A2 para formar el metabolito principal BMT-153261. Deucravacitinib también es metabolizado por CYP2B6, CYP2D6, carboxilesterasa (CES) 2 y uridina glucuronil transferasa (UGT) 1A9.

El metabolito activo de deucravacitinib, BMT-153261, tiene una potencia comparable a la del fármaco original, pero la exposición circulante de BMT-153261 representa aproximadamente el 20% de la exposición sistémica de los componentes totales relacionados con el fármaco.

Excreción

Después de una dosis única de deucravacitinib radiomarcado, aproximadamente el 13% y el 26% de la dosis se recuperó sin cambios en la orina y las heces, respectivamente. Aproximadamente el 6% y el 12% de la dosis se detectó como BMT-153261 en orina y heces, respectivamente.

Poblaciones específicas

Pacientes con Insuficiencia Renal

La $C_{m\acute{a}x}$ de deucravacitinib fue un 14% más baja y un 6% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve ($eGFR \geq 60$ a <90 ml/min/1.73 m²) y moderada ($eGFR \geq 30$ a <60 ml/min/1.73 m²), en comparación con los pacientes con función renal normal ($eGFR \geq 90$ ml/min/1.73 m²); no se observaron cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ en pacientes con insuficiencia renal grave ($eGFR <30$ ml/min/1.73 m²) y ESRD ($eGFR <15$ ml/min/1.73 m²) en diálisis. El AUC_{inf} de deucravacitinib no se modificó en pacientes con insuficiencia renal leve, pero aumentó en un 39%, 28% y 34% en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

La $C_{m\acute{a}x}$ de BMT-153261 fue un 11% más baja, un 8% más baja, un 28% más alta y un 9% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal. El AUC_{inf} de BMT-153261 fue un 2% más baja, un 24% más alta, un 81% más alta y un 27% más alta en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, y con ESRD en diálisis, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal.

La diálisis no eliminó sustancialmente el deucravacitinib de la circulación sistémica (5.4% de la dosis eliminada por diálisis).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

La $C_{m\acute{a}x}$ de deucravacitinib fue un 4%, 10% y 1% más alta en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), moderada (Child-Pugh Clase B) y grave (Child-Pugh Clase C), respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC_{inf} de deucravacitinib fue un 10%, 40% y 43% mayor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

La $C_{m\acute{a}x}$ de BMT-153261 fue un 25%, 59% y 79% más baja en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. El AUC_{inf} de BMT-153261 fue un 3%, 20% y 50% menor en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal.

Peso Corporal, Sexo, Raza y Edad

El peso corporal, el sexo, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a deucravacitinib.

Estudios de interacción medicamentosa

Ensayos Clínicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de deucravacitinib cuando se administró junto con los siguientes fármacos: ciclosporina (inhibidor doble de Pgp/BCRP), fluvoxamina (inhibidor de CYP1A2), ritonavir (inductor de CYP1A2), diflunisal

(inhibidor de UGT 1A9), pirimetamina (inhibidor de OCT1), famotidina (antagonista del receptor H2) o rabeprazol (inhibidor de la bomba de protones).

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de los siguientes fármacos cuando se administraron junto con deucravacitinib: rosuvastatina, metotrexato, micofenolato mofetilo (MMF) y anticonceptivos orales (acetato de noretindrona y etinilestradiol).

Estudios in Vitro

Enzimas del citocromo P450 (CYP): Deucravacitinib no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4. Deucravacitinib no es un inductor de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4.

Enzimas carboxilesterasa (CES): Deucravacitinib no es un inhibidor de CES2.

Enzimas uridina difosfato (UDP)-glucuronosil transferasa (UGT): Deucravacitinib no es un inhibidor de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Sistemas de transporte: Deucravacitinib es un sustrato de Pgp, BCRP y OCT1, pero no de OATP, NTCP, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 o MATE2K. Deucravacitinib es un inhibidor de BCRP y OATP1B3, pero no de Pgp, OATP1B1, NTCP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 o MATE2-K.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial carcinogénico de deucravacitinib se evaluó en estudios de ratas de 2 años y ratones transgénicos rasH2 de 6 meses. No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratas machos o hembras que recibieron deucravacitinib en dosis orales de hasta 15 mg/kg/día (51 veces la MRHD según la comparación del AUC). No se observó evidencia de tumorigenicidad en ratones Tg.rasH2 machos o hembras que recibieron deucravacitinib en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día.

Deucravacitinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames) ni fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* (células de ovario de hámster chino cultivadas) o en un ensayo de micronúcleos de sangre periférica de rata *in vivo*.

En ratas machos, deucravacitinib no tuvo efectos sobre los parámetros reproductivos (apareamiento, fertilidad y morfología de los espermatozoides) ni sobre el desarrollo embrionario temprano de sus crías en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (224 veces la MRHD según la comparación del AUC).

En ratas hembras, deucravacitinib no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o los parámetros embrionarios tempranos en dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (171 veces la MRHD según la comparación del AUC).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Psoriasis en Placas

La eficacia y la seguridad de SOTYKTU 6 mg una vez al día se evaluaron en dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo y con agente activo: el PSO-1 y el PSO-2, en los que participaron pacientes de 18 años de edad o mayores con psoriasis en placas de moderada a grave que eran elegibles para terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes tenían una afectación del área de superficie corporal (BSA) de $\geq 10\%$, un puntaje del Índice de Gravedad y Área de Psoriasis (PASI) ≥ 12 y una Evaluación Global del Médico estática (sPGA) ≥ 3 (moderada o grave).

En el PSO-1 y el PSO-2, la eficacia se evaluó en 1684 pacientes aleatorizados a SOTYKTU (6 mg por vía oral una vez al día), placebo o apremilast (30 mg por vía oral dos veces al día).

Criterios de Valoración

Ambos ensayos evaluaron las respuestas en la Semana 16 en comparación con el placebo para los dos criterios de valoración coprimarios:

- proporción de pacientes que lograron un puntaje sPGA de 0 (ausencia) o 1 (casi ausencia) con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal;
- la proporción de pacientes que lograron al menos una mejora del 75% en los puntajes PASI desde la condición basal (PASI 75).

Otras comparaciones entre SOTYKTU y el placebo que fueron criterios de valoración secundarios en la Semana 16:

- la proporción de pacientes que lograron PASI 90, PASI 100, sPGA 0, puntaje PGA de gravedad del cuero cabelludo (ss-PGA) de 0 (ausencia) o 1 (casi ausencia) con al menos una mejora de 2 grados, y un Puntaje de Síntomas de 0 (sin síntomas) en el Diario de Síntomas y Signos de Psoriasis (PSSD).

Se realizaron comparaciones entre SOTYKTU y apremilast para los siguientes criterios de valoración secundarios en estos puntos temporales:

- en la Semana 16 y la Semana 24 (PSO-1 y PSO-2), la proporción de pacientes que lograron PASI 75, PASI 90 y sPGA 0/1 con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal
- en la Semana 16 (PSO-1 y PSO-2), la proporción de pacientes que lograron sPGA 0 y ss-PGA 0/1 con al menos una mejora de 2 grados desde la condición basal (cuero cabelludo).

Resultados

En ambos ensayos, la edad promedio fue de 47 años, el peso medio fue de 91 kg, el 67% de los pacientes eran hombres, el 13% eran hispanos o latinos, el 87% eran blancos, el 2% eran negros, y el 10% eran asiáticos. En condición basal, los pacientes tenían una mediana de BSA afectada del 20% y una mediana de puntaje PASI de 19. La proporción de pacientes con un puntaje sPGA de 3 (moderado) y 4 (grave) en condición basal era del 80% y el 20%, respectivamente. Aproximadamente el 18% de los pacientes tenían antecedentes de artritis psoriásica.

En ambos ensayos, el 40% de los pacientes habían recibido fototerapia previa, el 42% no habían recibido ninguna terapia sistémica (incluido tratamiento biológico y/o no biológico), el 41% recibieron tratamiento sistémico no biológico previo, y el 35% habían recibido terapia biológica previa.

La Tabla 2 presenta los resultados de eficacia de SOTYKTU en comparación con apremilast y el placebo en el PSO-1. La Tabla 3 presenta los resultados de eficacia en el PSO-2.

Tabla 2: Resultados de Eficacia en Adultos con Psoriasis en Placas de Moderada a Grave (NRI^a) en el PSO-1

Criterio de valoración	SOTYKTU (N=330) n (%)	Placebo (N=166) n (%)	Apremilast (N=168) n (%)	Diferencia, % (IC del 95%) ^b	
				Diferencia con placebo	Diferencia con apremilast
Respuesta sPGA de 0/1 (ausencia o casi ausencia)					
Semana 16 ^c	178 (54)	12 (7)	54 (32)	47 (40, 53)	22 (13, 30)
Semana 24	194 (59)	-	52 (31)	-	27 (19, 36)
Respuesta sPGA de 0					
Semana 16	58 (18)	1 (1)	8 (5)	17 (13, 21)	13 (8, 18)
Respuesta PASI 75					
Semana 16 ^c	193 (58)	21 (13)	59 (35)	46 (39, 53)	23 (14, 32)
Semana 24	228 (69)	-	64 (38)	-	31 (22, 40)
Respuesta PASI 90					
Semana 16	118 (36)	7 (4)	33 (20)	32 (26, 38)	16 (8, 24)
Semana 24	140 (42)	-	37 (22)	-	20 (12, 28)
Respuesta PASI 100					
Semana 16	47 (14)	1 (1)	-	14 (10, 18)	-
Respuesta ss-PGA de 0/1 (cuero cabelludo)^d					
Semana 16	147 (70)	21 (17)	43 (39)	53 (44, 62)	30 (19, 41)

IC = Intervalo de confianza; PASI = Índice de Gravedad y Área de Psoriasis; sPGA = Evaluación Global Estática del Médico; ss-PGA = Evaluación Global del Médico Específica del Cuero Cabelludo.

^a NRI = Imputación de no respondedor.

^b La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento entre regiones, pesos corporales y uso previo de agentes biológicos con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Criterios de valoración coprimarios que comparan SOTYKTU con el placebo.

^d Incluye solo pacientes con un puntaje basal de ss-PGA de ≥ 3 .

Tabla 3: Resultados de Eficacia en Adultos con Psoriasis en Placas de Moderada a Grave (NRI^a) en el PSO-2

Criterio de valoración	SOTYKTU (N=511) n (%)	Placebo (N=255) n (%)	Apremilast (N=254) n (%)	Diferencia, % (IC del 95%) ^b	
				Diferencia con placebo	Diferencia con apremilast
Respuesta sPGA de 0/1 (ausencia o casi ausencia)					
Semana 16 ^c	253 (50)	22 (9)	86 (34)	41 (35, 46)	16 (9, 23)
Semana 24	251 (49)	-	75 (30)	-	20 (13, 27)
Respuesta sPGA de 0					
Semana 16	80 (16)	3 (1)	16 (6)	14 (11, 18)	9 (5, 14)
Respuesta PASI 75					
Semana 16 ^c	271 (53)	24 (9)	101 (40)	44 (38, 49)	13 (6, 21)
Semana 24	296 (58)	-	96 (38)	-	20 (13, 27)
Respuesta PASI 90					
Semana 16	138 (27)	7 (3)	46 (18)	24 (20, 29)	9 (3, 15)
Semana 24	164 (32)	-	50 (20)	-	13 (6, 19)
Respuesta PASI 100					
Semana 16	52 (10%)	3 (1)	-	9 (6, 12)	-
Respuesta ss-PGA de 0/1 (cuero cabelludo)^d					
Semana 16	(N=305)	(N=173)	(N=166)		
Semana 16	182 (60)	30 (17)	61 (37)	42 (34, 50)	23 (14, 33)

IC = Intervalo de confianza; PASI = Índice de Gravedad y Área de Psoriasis; sPGA = Evaluación Global Estática del Médico; ss-PGA = Evaluación Global del Médico Específica del Cuero Cabelludo.

^a NRI = Imputación de no respondedor.

^b La diferencia ajustada en proporciones es el promedio ponderado de las diferencias de tratamiento entre regiones, pesos corporales y uso previo de agentes biológicos con las ponderaciones de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Criterios de valoración coprimarios que comparan SOTYKTU con el placebo.

^d Incluye solo pacientes con un puntaje basal de ss-PGA de ≥ 3 .

El examen de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal, la gravedad basal de la enfermedad y la terapia sistémica previa no identificó diferencias en la respuesta a SOTYKTU en la Semana 16 entre estos subgrupos.

Mantenimiento y Duración de la Respuesta

En el PSO-1, entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta sPGA 0/1 en la Semana 24, la respuesta sPGA 0/1 en la Semana 52 fue del 78% (151/194). Entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta PASI 75 en la Semana 24, la respuesta PASI 75 en la Semana 52 fue del 82% (187/228). Entre los pacientes que recibieron SOTYKTU y tuvieron una respuesta PASI 90 en la Semana 24, la respuesta PASI 90 en la Semana 52 fue del 74% (103/140).

En el PSO-2, para evaluar el mantenimiento y la duración de la respuesta, los pacientes que originalmente fueron aleatorizados a SOTYKTU y que tuvieron una respuesta PASI 75 en la

Semana 24 se volvieron a aleatorizar para continuar el tratamiento con SOTYKTU o retirarse de la terapia (es decir, recibir placebo).

Para los pacientes que fueron realeatorizados y que también tuvieron un puntaje sPGA de 0 o 1 en la Semana 24, el 70% (83/118) de los pacientes que continuaron con SOTYKTU mantuvieron esta respuesta (sPGA 0 o 1) en la Semana 52 en comparación con el 24% (28/119) de los pacientes que fueron realeatorizados para recibir placebo. Además, en la Semana 52, el 80% (119/148) de los pacientes que continuaron con SOTYKTU mantuvieron la PASI 75 en comparación con el 31% (47/150) de los pacientes que se retiraron de SOTYKTU.

Para los pacientes con una respuesta sPGA de 0 o 1 en la Semana 24 que fueron realeatorizados para retirarse del tratamiento (es decir, para recibir placebo), la mediana del tiempo hasta la pérdida del puntaje sPGA de 0 o 1 fue de aproximadamente 8 semanas. Para los respondedores PASI 75 en la Semana 24 que fueron realeatorizados para retirarse del tratamiento (es decir, para recibir placebo), la mediana del tiempo hasta la pérdida de PASI 75 fue de aproximadamente 12 semanas.

Resultados Reportados por el Paciente

Una mayor proporción de pacientes tratados con SOTYKTU en comparación con el placebo lograron un puntaje de síntomas de 0 en el Diario de Síntomas y Signos de la Psoriasis (PSSD) (ausencia de picazón, dolor, ardor, escozor y tirantez de la piel) en la Semana 16 (8% con SOTYKTU frente a 1% con el placebo) en ambos ensayos.

CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN

Conservar SOTYKTU a 30°C o menos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIÓN

Envase contenido 1 frasco con 30 comprimidos

INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea la Información al Paciente antes de comenzar la terapia con SOTYKTU y cada vez que renueve la receta, ya que puede haber nueva información que necesite saber. Informe a los pacientes sobre los beneficios y riesgos potenciales de SOTYKTU.

Reacciones de Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que discontinúen SOTYKTU y busquen atención médica inmediata si experimentan algún síntoma de reacciones de hipersensibilidad serias.

Infecciones

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede reducir la capacidad de su sistema inmunitario para combatir infecciones y que se comuniquen con su médico de inmediato si presentan signos o síntomas de infección.

Informe a los pacientes que pueden ocurrir infecciones por herpes, incluso serias, con el uso de SOTYKTU.

Neoplasias Malignas, Incluidos Linfomas

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede aumentar el riesgo de desarrollar tumores malignos, incluidos linfomas. Indique a los pacientes que informen a su médico si alguna vez han tenido algún tipo de cáncer.

Rabdomiólisis

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede aumentar su riesgo de desarrollar rabdomiólisis. Indique a los pacientes que informen de inmediato a su médico si desarrollan dolor, sensibilidad o debilidad musculares inexplicables, especialmente si se acompañan de malestar general o fiebre.

Anomalías de Laboratorio

Informe a los pacientes que SOTYKTU puede afectar ciertos análisis de laboratorio y que es posible que se requieran análisis de sangre antes y durante el tratamiento con SOTYKTU.

Inmunizaciones

Advierta a los pacientes que no se recomienda la vacunación con vacunas a virus vivos durante el tratamiento con SOTYKTU. Los medicamentos que interactúan con el sistema inmunitario pueden aumentar el riesgo de infección tras la administración de vacunas a virus vivos. Indique a los pacientes que informen al médico que están tomando SOTYKTU antes de una posible vacunación.

Embarazo

Aconseje a las pacientes que reporten su embarazo a Bristol Myers Squibb llamando al 0800-666-1179.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fabricado por: Patheon Inc., Mississauga ON L5N 7K9, Canadá.

Envasado por: AndersonBrecon Inc., 4545 Assembly Drive, Estados Unidos

Para: Bristol-Myers Squibb Company – EEUU

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS EN SU ENVASE ORIGINAL Y FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Septiembre 2022



PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551



VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

ROTULO PRIMARIO
SOTYKTU

Bristol Myers Squibb

SOTYKTU
Deucravacitinib
6 mg
Comprimidos

Para uso oral

1 frasco conteniendo 30 comprimidos

No utilizar si el sello interno del frasco está roto o falta

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños

Cada comprimido contiene 6 mg de deucravacitinib

Para mayor información revisar el prospecto de prescripción

Almacenar a 30°C o menos

LOTE:

VENCIMIENTO:


anmat

PUGLIARELLO CALVO Adriana Paula
CUIL 27214645551


anmat

VICECONTE Alejandra Mariel
CUIL 27332031592


anmat

LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 7 DE JUNIO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 4071

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59880

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: BRISTOL MYERS SQUIBB COMPANY

Representante en el país: BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.

N° de Legajo de la empresa: 7206

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SOTYKTU

Nombre Genérico (IFA/s): DEUCRAVACITINIB

Concentración: 6 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DEUCRAVACITINIB 6 mg

Excipiente (s)

HIPROMELOSA ACETATO SUCCINATO 34 mg NÚCLEO 1
LACTOSA ANHIDRA 44 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 102,5 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 2 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1
OPADRY II ROSA 6 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON TAPA PP Y CIERRE SEGURO PARA NIÑOS

Contenido por envase primario: FRASCO CONTENIENDO 30 COMPRIMIDOS

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO CON 30 COMPRIMIDOS

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L04AA56

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Inmunosupresores, inmunosupresores selectivos

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SOTYKTU™ está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PATHEON INC	2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA,	ONTARIO	CANADÁ (CANADÁ)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDERSONBRECON INC. (PCI)	4545 ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD	ILLINOIS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ANDERSONBRECON INC. (PCI)	4545 ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD	ILLINOIS	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BRISTOL-MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L.	1547/12-3666/12	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: CANADÁ (CANADÁ)

País de origen: CANADÁ (CANADÁ)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2001-000783-22-7



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932