



舒停復膜衣錠6毫克

SOTYKTU film-coated tablets 6mg

衛部藥輸字 第 028554 號

本藥須由醫師處方使用

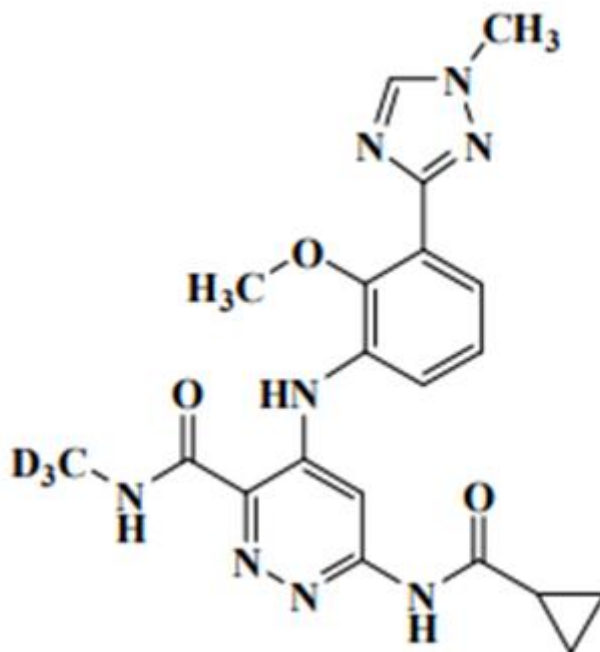
版本日期 2023-12-01

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Deucravacitinib 是一種酪胺酸激酶 2 (TYK2) 的選擇性抑制劑，化學名稱為：6-(cyclopropanecarbonylamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-N-(trideuteriomethyl)pyridazine-3-carboxamide

分子式為 $C_{20}H_{19}D_3N_8O_3$ ，游離鹼基的分子量為 425.47。Deucravacitinib 的結構式：



Deucravacitinib 為白色至黃色粉末。Deucravacitinib 的溶解度取決於酸鹼度 (pH)。pH 值上升，溶解度下降。

1.2 賦形劑

SOTYKTU (deucravacitinib) 藥錠口服劑量為 6 mg。每顆藥錠包含活性成分 deucravacitinib，以及下列非活性成分：無水乳糖、交聯羧甲基纖維素鈉、醋酸羥丙基甲基纖維素琥珀酸酯、硬脂酸鎂、微晶纖維素和二氧化矽。此外，膜衣包覆的 Opadry® II Pink 包含下列非活性成分：氧化鐵紅、氧化鐵黃、聚乙二醇、聚乙烯醇、滑石粉和二氧化鈦。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

錠劑：6 mg、粉紅色、圓形、雙凸，一側印有「BMS 895」和「6 mg」兩行字，另一側未打印。

2 適應症

適用於治療適合全身性療法或光照療法的中度至重度成人斑塊型乾癬。

3 用法及用量

3.1 用法用量

SOTYKTU 的建議劑量為口服6 mg每日一次，隨餐或空腹服用。

不要壓碎、切割或咀嚼藥錠。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全

SOTYKTU 不建議用於重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh C 級) [參閱特殊族群注意事項(6.6)和藥物動力學特性(11)]。

輕度至中度肝功能不全病人無需調整劑量。

4 禁忌

SOTYKTU 禁用於對 deucravacitinib 或 SOTYKTU 中的任何賦形劑有過敏反應史的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 感染

SOTYKTU 可能提高感染的風險。

接受 SOTYKTU 的乾癬受試者曾通報嚴重感染。SOTYKTU 報告最常見的嚴重感染包括肺炎和 COVID-19 [參閱不良反應 (8.2)]。

避免將 SOTYKTU 用於有活動性或嚴重感染的病人。

在以下病人開始 SOTYKTU 之前，考慮治療的風險和益處：

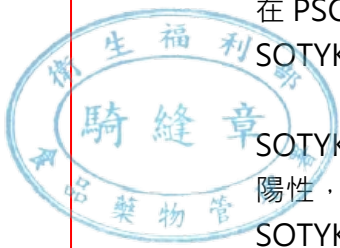
- 慢性或復發性感染
- 曾接觸過肺結核者
- 有嚴重或伺機性感染史
- 患有可能使其容易發生感染的既有疾病。

在 SOTYKTU 治療期間和之後，密切監測病人感染徵兆和症狀的發展。在使用 SOTYKTU 治療期間發生新感染的病人應接受及時和完整的診斷測試；應開始適當的抗生素治療；並應密切監測病人。如果病人出現嚴重感染，應中斷 SOTYKTU。應等到感染排除或經適當治療後再恢復 SOTYKTU 治療。

病毒再活化

在 SOTYKTU 的臨床試驗中曾通報疱疹病毒再活化 (例如帶狀疱疹、單純疱疹)。在為期 16 週的安慰劑對照期間，有 17 位接受 SOTYKTU 治療的受試者 (每 100 人年 6.8 人) 以及 1 位接受安慰劑治療的受試者 (每 100 人年 0.8 人) 通報單純疱疹感染。

接受 SOTYKTU 的免疫功能正常受試者曾通報多發性帶狀疱疹。



在 PSO-1、PSO-2 和完成對照試驗的受試者可以參加的開放性擴展試驗期間，接受 SOTYKTU 的受試者通報帶狀皰疹事件的年齡大多數在 50 歲以下。

SOTYKTU 對慢性病毒性肝炎再活化的影響尚不清楚。臨床試驗排除 B 型或 C 型肝炎篩檢呈陽性，或患有慢性 B 型肝炎或未經治療之 C 型肝炎的受試者。在開始治療之前和在 SOTYKTU 治療期間，應針對病毒性肝炎的再活化考量依據臨床指南的篩檢和監測。如果出現重新活化的跡象，應諮詢肝炎專科醫師。SOTYKTU 不建議用於活動性 B 型肝炎或 C 型肝炎病人。

5.1.2 結核病

在臨床試驗中，在接受 SOTYKTU 治療並接受適當結核感染 (TB) 預防的 4 位潛伏性結核感染受試者中，並無受試者發展為開放性結核感染 (在 34 週的平均追蹤期間)。1 位未患有潛伏性結核感染的受試者在接受 SOTYKTU 54 週後發展為開放性結核感染。

在開始 SOTYKTU 治療前須評估病人是否有潛伏性和活動性結核感染。SOTYKTU 不可施用於開放性結核病人。施用 SOTYKTU 前，應開始治療潛伏性結核感染。

具潛伏性或開放性結核病病史，且無法確認是否接受過適當療程的病人，在開始 SOTYKTU 前，應考慮進行抗結核治療。監測接受 SOTYKTU 的病人於治療期間是否出現開放性結核病的表徵和症狀。

5.1.3 包括淋巴瘤的惡性腫瘤

在使用 SOTYKTU 的臨床試驗中觀察到包括淋巴瘤的惡性腫瘤 [參閱不良反應 (8.2)]。

在開始或繼續使用 SOTYKTU 治療之前，應考量個體病人的益處和風險，特別是針對已知患有惡性腫瘤的病人 (已成功治療之非黑色素瘤皮膚癌除外) 和在接受 SOTYKTU 治療時發生惡性腫瘤的病人。

5.1.4 橫紋肌溶解和CPK上升

接受 SOTYKTU 治療的受試者曾通報橫紋肌溶解的病例，導致 SOTYKTU 給藥中斷或停藥。然而其中具有臨床意義的案例非常少見，且伴隨著例如劇烈運動等誘發因子。

與安慰劑治療相較，SOTYKTU 治療與無症狀肌酸磷酸激酶 (CPK) 上升和橫紋肌溶解症的發生率增加有關。如果出現明顯上升的 CPK 數值，或診斷出或懷疑為肌肉病變，應停止使用 SOTYKTU。應指導病人立即通報任何無法解釋的肌肉疼痛、壓痛或無力，特別是當伴有不適或發熱時 [參閱不良反應 (8.2)]。

5.1.5 免疫接種

開始 SOTYKTU 治療前，應考量依據包括預防性帶狀皰疹疫苗接種在內的現行疫苗施打指引，完成所有適齡的疫苗接種。應避免投予活性疫苗於使用 SOTYKTU 治療的病人。尚未評估對活性疫苗或非活性疫苗的反應。

5.1.6 與JAK 抑制作用相關的潛在風險

目前尚不清楚 TYK2 抑制作用是否可能與 Janus 激酶 (JAK) 抑制作用觀察到或潛在不良反應有關。在一項針對 JAK 抑制劑，於年齡 50 歲以上且至少有一項心血管風險因子的類風濕性關節炎 (RA) 病人中所進行的大型、隨機分配、上市後安全性試驗中，相較於接受 TNF 阻斷劑治療的病人，於接受 JAK 抑制劑治療的病人中觀察到較高的全因死亡 (包括心血管猝死)、重大不良心血管事件、整體血栓形成、深層靜脈血栓形成、肺栓塞和惡性腫瘤 (不包括非黑

色素瘤皮膚癌) 發生率。SOTYKTU 未獲准用於 RA。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

懷孕期間使用SOTYKTU的個案報告有限，不足以評估造成重大先天性缺陷、流產或不良母體或胎兒結果的藥品相關風險。

在動物生殖試驗中，大鼠及兔子於器官形成時期，口服給予至少高於最大人體建議劑量每日 6 mg deucravacitinib的91倍時，並未觀察到對胚胎-胎兒發育的影響。

所有懷孕都有先天性缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。特殊族群發生重大先天性缺陷和流產的預估背景風險未知。

資料

動物資料

在器官形成時期口服給予大鼠deucravacitinib劑量為 5、15 或 75 mg/kg/天，給予兔子的劑量為 1、3 或 10 mg/kg/天。Deucravacitinib 不會造成這兩個物種的胚胎-胎兒致死性或與胎兒畸形有關連性。這些劑量造成的母體暴露量 (AUC)為最大人體建議劑量 (MRHD)暴露量的 266 倍 (大鼠) 或 91 倍 (兔子)。

在大鼠的產前和產後發育試驗，從妊娠第 6 天至哺乳第 20 天，口服給予deucravacitinib 5、15 或 50 mg/kg/天，在50 mg/kg/天的劑量下，於斷奶前期間減少第一子代幼崽的體重增加；於斷奶後期間，第一子代幼崽的體重則逐漸增加與對照組相當。在50 mg/kg/天的劑量 (暴露量為最大人體建議劑量AUC的110倍)時，未觀察到母體反應。給予劑量達15mg/kg/天 (暴露量為最大人體建議劑量AUC的19倍) 時，產後的子代發育、神經行為或生殖表現，未有觀察到與deucravacitinib相關的反應。

6.2 哺乳

風險摘要

關於 deucravacitinib 是否會排入人體乳汁、對餵哺母乳嬰兒的影響、對母乳分泌的影響，目前尚無相關資料。然而，在哺乳大鼠的乳汁中已測得 deucravacitinib。當藥品存在於動物乳汁中時，該藥品很可能也會存在於人體乳汁中 (參閱資料)。應綜合考量哺餵母乳對嬰兒發育和健康的效益，母親對 SOTYKTU 的臨床需求，以及 SOTYKTU 或母親的身體狀況對嬰兒可能造成的不良作用。

資料

動物資料

哺乳大鼠 (產後 8 至 12 天) 口服單劑量 5 mg/kg 放射標記的deucravacitinib。哺乳大鼠的乳汁中可見deucravacitinib 及/或其代謝物。

6.4 小兒

SOTYKTU 用於 18 歲以下之兒童病人的安全性及療效尚未確立。

6.5 老年人

1519 位斑塊型乾癬病人接受 SOTYKTU 治療，其中 152 位病人為 65 歲以上，21 位病人為 75 歲以上。

整體而言，接受 SOTYKTU 的年長病人與年輕病人在 deucravacitinib 暴露量、安全性或療效上並

無明顯差異。

6.6 肝功能不全

輕度 (Child-Pugh A 級) 或中度 (Child-Pugh B 級) 肝功能不全病人不需要調整劑量。

SOTYKTU 不建議用於重度肝功能不全病人 (Child-Pugh C 級) [參閱用法用量 (3.3) 及藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

輕度、中度或重度腎功能不全，或必須接受透析的末期腎病 (ESRD) 病人不需要調整劑量 [參閱藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

7.1 活性疫苗

應避免將活性疫苗用於 SOTYKTU 治療的病人 [參閱警語及注意事項 (5.1.5)]。

7.2 體內試驗

其他藥物影響 deucravacitinib 藥物動力學的可能性

在專門的藥物交互作用研究中，併用環孢靈 (Pgp/BCRP 雙重抑制劑)、fluvoxamine (CYP1A2 抑制劑)、ritonavir (CYP1A2 誘導劑)、diflunisal (UGT 1A9 抑制劑)、pyrimethamine (OCT1 抑制劑) 以及胃部酸鹼值調節劑(例如: famotidine (H2受體拮抗劑)或rabeprazole(氫離子幫浦抑制劑))，並不會對 deucravacitinib 的藥物動力學造成臨床上顯著地影響。

併用 Pgp/BCRP 抑制劑、強效 CYP1A2 抑制劑、中效CYP1A2 誘導劑、UGT1A9 抑制劑、OCT1 抑制劑，以及胃部酸鹼值調節劑時，不需要調整 deucravacitinib 的劑量。

Deucravacitinib 影響其他藥物之藥物動力學的可能性

在專門的藥物交互作用研究中，deucravacitinib 並不會對併用藥物：rosuvastatin (為BCRP和OATP受質)、methotrexate (為BCRP及腎臟轉運蛋白的受質)、mycophenolate mofetil (MMF；為CES1與CES2受質) 和口服避孕藥(norethindrone acetate及ethinyl estradiol)的暴露量造成有意義的影響。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

以下的不良反應，詳細說明請見仿單其它各節：

- 感染[參閱警語及注意事項 (5.1.1)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的條件差異極大，因此在臨床試驗中觀察到的藥品不良反應率，並不可直接與另一種藥品臨床試驗數據進行比較，也未必能反映臨床實務中的不良反應率。

在臨床試驗中，總計 1519 位中度至重度斑塊型乾癬病人接受每日一次 SOTYKTU 6 mg的治療。其中，1141 位病人接受至少 1 年的 SOTYKTU。

合併分析兩項安慰劑及活性對照試驗 (POETYK PSO-1 及 POETYK PSO-2) 的數據以評估使用 SOTYKTU 長達 16 週的安全性。總計有 842 位SOTYKTU 6 mg 組的病人接受評估。

在 16 週安慰劑對照期間的臨床試驗合併分析中 (POETYK PSO-1 及 POETYK PSO-2)，因不良事件接受停藥的SOTYKTU治療 病人比例為 2.4%，相較於安慰劑組為 3.8%，而 apremilast 組則為 5.2%。

表 1 摘述了於SOTYKTU 組至少有 1% 病人發生且在 16 週對照期間，SOTYKTU 組的比例高於安

安慰劑組的不良反應。第 52 週時，SOTYKTU 未出現新的不良反應，相較於治療的前 16 週，常見不良反應的發生率也未增加。

表 1：第 16 週時， $\geq 1\%$ 使用 SOTYKTU 的病人發生，且比例高於安慰劑組的不良反應。

不良反應	SOTYKTU 每日一次 6 mg N=840 n (%)	安慰劑 N=419 n (%)
上呼吸道感染 ^a	161 (19.2)	62 (14.8)
血肌酸磷酸激酶上升	23 (2.7)	5 (1.2)
單純疱疹 ^b	17 (2.0)	1 (0.2)
口腔潰瘍 ^c	16 (1.9)	0 (0.0)
毛囊炎	14 (1.7)	0 (0.0)
痤瘡 ^d	12 (1.4)	1 (0.2)

^a 包括上呼吸道感染 (病毒型、細菌型和未指明)、鼻咽炎、咽炎 (包括病毒型、鏈球菌型和未指明)、鼻竇炎 (包括急性、病毒型、細菌型)、鼻炎、鼻氣管炎、氣管炎、喉炎和扁桃體炎 (包括細菌型、鏈球菌型)

^b 包括口腔疱疹、生殖器疱疹、單純疱疹和疱疹病毒感染

^c 包括口腔潰瘍、口瘡性潰瘍、舌頭潰瘍和口腔炎

^d 包括痤瘡、囊性痤瘡和痤瘡樣皮炎

SOTYKTU 組 $< 1\%$ 且 $> 0.1\%$ 病人發生的一項不良反應：帶狀疱疹。

感染

在開始的 16 週，SOTYKTU 組有 29% (每 100 人年 116 例) 發生感染，相較於安慰劑組為 22% (每 100 人年 83.7 例)。多數感染不嚴重，為輕度至中度，且未導致 SOTYKTU 停藥。

SOTYKTU 組的嚴重感染發生率為 0.6% (每 100 人年 2.0 例)，而安慰劑組為 0.5% (每 100 人年 1.6 例)。

在 POETYK PSO-1 及 POETYK PSO-2 試驗中，相較於治療開始的 16 週觀察結果，第 52 週時 SOTYKTU 組的感染率 (每 100 人年 95.4 例) 並未增加。

在開始的 16 週，SOTYKTU 組有 5 位發生嚴重感染 (每 100 人年 2.0 例)，相較於安慰劑組有 2 位 (每 100 人年 1.6 例)。第 52 週時 SOTYKTU 組的嚴重感染率並未增加 (每 100 人年 1.7 例)。最常見的嚴重感染為肺炎及 COVID-19。

惡性腫瘤

兩項對照的乾癬臨床試驗在 0 至 52 週治療期間 (使用 SOTYKTU 的總暴露量為 969 人年)，SOTYKTU 治療的病人有 3 例 (0.2%，每 100 人年 0.3 例) 發生惡性腫瘤 (非黑色素瘤皮膚癌除外)，包括一例淋巴瘤。在開放式長期延伸及一項開放標記的區域研究中，使用 SOTYKTU 也發生淋巴瘤。SOTYKTU 在發生惡性腫瘤中可能扮演的角色，目前尚不清楚。

直至第 52 週的安全性

在 PSO-1 和 PSO-2 中，與前 16 週治療期間觀察到的發生率相較，自第 0 週起至第 52 週接受

SOTYKTU 治療且未轉換治療的受試者經暴露調整的不良反應發生率並未增加。

9 過量

Deucravacitinib 單劑服用最多 40 mg (高出人體建議劑量 6 mg/天 > 6 倍) · 以及 14 天多次給予最多 24 mg/天 (每日兩次 12 mg) · 並無劑量限制毒性。

如果劑量過量，應監測病人是否出現不良反應的表徵或症狀，並立即提供適當的症狀治療。

透析無法從體循環中大量清除 deucravacitinib (每次透析治療清除 5.4% 劑量)。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Deucravacitinib 是一種酪胺酸激酶 2 (TYK2) 選擇性抑制劑。TYK2 屬於 Janus kinase (JAK) 家族成員。Deucravacitinib 會和 TYK2 的調節區域結合，穩定酵素調節和催化區域間的抑制性交互作用。根據細胞分析，此作用造成 TYK2 的受體調節活化及其下游 Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) 活化的變構抑制。TYK2 調節介白素 23 (IL-23) 細胞激素、介白素 12 (IL-12) 細胞激素，以及第一型干擾素 (IFN) 的訊息傳遞，這些細胞激素在發炎與免疫反應中自然產生。Deucravacitinib 會抑制促炎細胞素及趨化因子的釋放。

10.2 藥效藥理特性

在一項乾癬病人的第 2 期子試驗中，deucravacitinib 會隨著劑量降低乾癬皮膚上的乾癬相關基因表現，尤其是包括降低 IL-23 路徑和第一型 IFN 路徑所調控的基因。在第 2 期和第 3 期試驗中，deucravacitinib 降低與乾癬疾病活性相關的血清生物標記濃度。在第 3 期試驗中，以 deucravacitinib 治療治療後，IL-17A、IL-19 及 β 防禦素分別降低了 47-50%、72% 及 81-84%。

心電生理學

乾癬病人在每日一次 6 mg 最大暴露量的 6 倍時，對 QTc 間期並無具臨床意義的影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

在 2 年的大鼠試驗和 6 個月的 rasH2 基因轉殖小鼠試驗中評估 deucravacitinib 的致癌可能性。在雄性或雌性大鼠口服給予 deucravacitinib 的劑量達 15 mg/kg/天 (暴露量約為最大人體建議劑量暴露量 AUC 的 51 倍) 時，未觀察到致癌性的證據。在雄性或雌性 Tg.rasH2 小鼠口服給予 deucravacitinib 的劑量達 60 mg/kg/天 (暴露量約為最大人體建議劑量暴露量 AUC 的 185 倍) 時，未觀察到致癌性的證據。

在細菌致突變試驗 (Ames test)、體外染色體畸變試驗 (培養的中國倉鼠卵巢細胞) 中的誘裂作用，以及體內試驗的大鼠周邊血液微核分析中，deucravacitinib 皆不具致突變性。

在雄性大鼠口服給予 deucravacitinib 的劑量達 50 mg/kg/天 (暴露量約為最大人體建議劑量暴露量 AUC 的 224 倍) 時，deucravacitinib 對生殖參數 (交配、生育力、精蟲形態) 或其後代的早期胚胎發育皆無影響。

在雌性大鼠口服給予 deucravacitinib 的劑量達 50 mg/kg/天 (暴露量約為最大人體建議劑量暴露量 AUC 的 171 倍) 時，deucravacitinib 對交配、生育力或早期胚胎參數皆無影響。

11 藥物動力學特性

Deucravacitinib 有接近完全的口服吸收，暴露量的增加與劑量相關，且無明顯的與時間相關的藥物

動力學特性。

吸收

口服藥錠後，deucravacitinib 顯示快速且近乎完全吸收。 T_{max} 中位數為 2 至 3 小時，且口服絕對生體可用率為 99%。在健康受試者口服投予deucravacitinib錠劑後顯示，deucravacitinib的血漿暴露量(C_{max} 及AUC)在 3 mg 至 36 mg的劑量範圍內呈現線性關係。以每日一次用藥後，可觀察到中度累積 (< 1.4 倍)。

Deucravacitinib服用時無需考慮進食與否或胃部酸鹼值調節劑(H₂受體阻斷劑及氫離子幫浦抑制劑)。同時併用食物或胃部酸鹼調節劑並不會影響 deucravacitinib 的總暴露量 ($AUC_{[INF]}$)。臨床試驗中，服用 deucravacitinib 並未考慮進食與否。

分佈

穩定狀態下的分佈體積為140 L(V_{ss})，此體積大於全身總含水量[42 L]，顯示本成分具廣泛的血管外分佈。Deucravacitinib 與人類血漿蛋白質的結合率為 81.6%，主要為人血清白蛋白。Deucravacitinib 在血漿和紅血球細胞成分之間的分佈類似，血液與血漿的濃度比(blood-to-plasma concentration ratio)為 1.26。

代謝

在人類，deucravacitinib透過四種主要的生物轉換路徑進行代謝，包括：由細胞色素P-450 (CYP) 1A2 在三唑基團(triazole moiety)的N端-去甲基化(N-demethylation)而形成主要代謝物 BMT-153261、由脫羧酯酶 2 (carboxylesterase 2; CES2) 使環丙甲酰胺(cyclopropyl carboxamide)水解而形成主要代謝物 BMT-158170、由尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (uridine glucuronyl transferase; UGT) 使 N-葡萄糖醛酸化(N-glucuronidation)而形成 BMT-334616、以及由 CYP2B6/2D6 在氘化甲基(deuterated methyl group)的單氧化(mono-oxidation)而形成M11。在穩定狀態時，deucravacitinib 為體內主要的循環物質，佔測量藥物相關成分的 49%。兩個主要的循環代謝物(BMT-153261和BMT-158170)的半衰期與原藥(deucravacitinib)相近。BMT-153261的藥效強度與原藥相近，而 BMT-158170 則不具藥理活性。BMT-153261的循環暴露量遠低於原藥，因此主要的藥理活性可歸因於原藥 deucravacitinib。此外，未發現人體特有的代謝物及長期存在的循環代謝物。

排除

Deucravacitinib 會透過多種路徑排除，包括第1相和第2相的代謝以及經由腎臟和糞便直接排除。此外，沒有單一酵素的貢獻超過總清除率的26%。Deucravacitinib會被廣泛地代謝，口服[¹⁴C]-deucravacitinib後，有59%的投藥劑量會以代謝物的形式透過尿液(劑量的37%)及糞便(劑量的22%)排除。尿液和糞便中的原型藥deucravacitinib則分別佔投藥劑量的13%和26%。Deucravacitinib 的終端半衰期為 10 小時。Deucravacitinib 的腎臟清除率介於 27 至 54 mL/分鐘。

特殊族群

肝功能不全

輕度(Child-Pugh A級)和中度(Child-Pugh B級)肝功能不全並未對deucravacitinib的暴露量造成具有臨床意義的影響；相較於肝功能正常的族群，輕度和中度肝功能不全族群的total deucravacitinib C_{max} 和 $AUC_{[INF]}$ 分別增加最多 10% 和 40%，而未結合型deucravacitinib的 C_{max} 和 $AUC_{[INF]}$ 則分別增加最多26%和60%。因此，這些病人不需要調整劑量。

相較於可互比的健康受試者而言，重度(Child-Pugh C級)肝功能不全受試者之total deucravacitinib

C_{max} 可與之互比，total AUC則高出 43%，而未結合型deucravacitinib的 C_{max} 和 $AUC_{[INF]}$ 則分別增加了62% 和 131%。SOTYKTU 不建議用於重度肝功能不全病人(Child-Pugh C級)。

與肝功能正常的受試者比較，輕度、中度與重度肝功能不全受試者之BMT-153261的 AUC_{0-T} 分別降低了19%、53%與76%， C_{max} 則分別降低了25%、59%與79%。

腎功能不全

依據特定的臨床試驗顯示，腎功能不全(依據MDRD公式估算eGFR)對於deucravacitinib的暴露量沒有具臨床意義的影響。因此輕度、中度或重度腎功能不全或必須接受透析的末期腎病(ESRD)病人不需要調整劑量。

相較於腎功能正常的族群，在輕度(eGFR: ≥ 60 to < 90 mL/min)、中度(eGFR: ≥ 30 to < 60 mL/min)、重度(eGFR: < 30 mL/min)及 ESRD (eGFR: < 15 mL/min)腎功能不全族群中，deucravacitinib C_{max} 的變化最多 13.8%，而 $AUC_{[INF]}$ 增加最多 39%，BMT-153261的 C_{max} 增加高達34%， $AUC_{[INF]}$ 增加高達84%。

透析無法從體循環中大量清除 deucravacitinib (每次透析可清除5.4%的劑量)。

體重、性別、種族和年齡

體重、性別、種族(東亞族群)和年齡對於 deucravacitinib 暴露量沒有具臨床意義的影響。

藥物交互作用研究

體外試驗

依據體外研究，在deucravacitinib及其主要循環代謝物的臨床暴露量下，預期不會抑制主要的CYPs酵素(1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4)、UGTs酵素(1A1、1A4、1A6、1A9、2B7)與CES2酵素。此外，deucravacitinib不會誘導CYP1A2、2B6及3A4。

Deucravacitinib 為流出轉運蛋白(P-糖蛋白與乳癌抗藥蛋白 (BCRP))和攝入轉運蛋白(OCT1)的受質。由於高被動滲透性、高口服生體可用率，以及對這些轉運蛋白的親和力低，因此這些轉運蛋白對 deucravacitinib 藥物動力學的影響很小。Deucravacitinib 並非轉運蛋白 OATP、NTCP、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 或 MATE2K 的受質。Deucravacitinib是BCRP與OATP1B3的抑制劑，但不是Pgp、OATP1B1、BSEP、MRP2、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1及MATE2K的抑制劑。

12 臨床試驗資料

12.1 斑塊型乾癬

在兩項多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑和活性藥物對照臨床試驗 PSO-1 (NCT03624127) 和 PSO-2 (NCT03611751) 中，針對 18 歲以上患有中度至重度斑塊型乾癬且可使用全身性療法或光照療法的成年受試者，評估每日一次施用 SOTYKTU 6 mg 的療效和安全性。受試者的體表面積 (BSA) 侵犯 $\geq 10\%$ 、乾癬面積及嚴重度指數 (PASI) ≥ 12 、靜態醫師整體評估 (sPGA) ≥ 3 (中度或重度)。

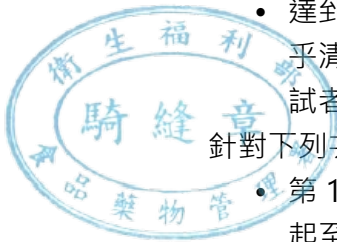
在 PSO-1 和PSO-2 試驗中，1686 位受試者隨機分配至 SOTYKTU (每日 6 mg)、安慰劑或 apremilast (每日兩次 30 mg)。

療效指標

兩項試驗皆在第 16 週評估反應，和安慰劑比較兩項共同主要療效指標：

- sPGA 分數達到 0 (清除) 或 1 (幾乎清除) 且與基準點相比進步至少2分的受試者比例。
- PASI 分數自基準點改善達至少 75% (PASI 75) 的受試者比例；

第 16 週時，SOTYKTU 和安慰劑間的其他比較項目為次要評估指標：



- 達到 PASI 90、PASI 100、sPGA 0、頭皮嚴重度 PGA (ss-PGA) 分數為 0 (清除) 或 1 (幾乎清除) 且至少改善 2 級，以及乾癬症狀及表徵日誌 (PSSD) 症狀分數為 0 (無症狀) 的受試者比例。

針對下列次要評估指標，在這些時間點比較 SOTYKTU 和 apremilast：

- 第 16 和第 24 週時 (PSO-1 及 PSO-2)，達到 PASI 75、PASI 90 及 sPGA 0/1 且自基準點起至少改善 2 級的受試者比例
- 第 16 週時 (POETYK PSO-1 及 POETYK PSO-2)，達到 sPGA 0 及 ss-PGA 0/1 (頭皮) 且自基準點起至少改善 2 級的受試者比例

結果

在這兩項試驗中，受試者平均年齡為 47 歲，平均體重為 91 公斤，67% 受試者為男性。受試者中有 87% 為白人，10% 為亞洲人。基準點時，病人受影響的 BSA 中位數為 20%，PASI 分數中位數為 19。基準點時，sPGA 分數為 3 (中度) 及 4 (重度) 的病人比例分別為 80% 及 20%。大約 18% 病人曾有乾癬性關節炎病史。

在這兩項試驗中，40% 的受試者曾接受過光照療法、42% 未曾接受過任何全身性治療 (包括生物和/或非生物製劑治療)、41% 先前曾接受過非生物製劑全身性治療、35% 先前曾接受過生物製劑治療 (16% TNF、5% IL-12/23、17% IL-17 和 4% IL-23 抑制劑)。

表 2 列出 SOTYKTU 與 apremilast 和安慰劑比較的療效結果。

表 2：斑塊型乾癬成人的療效結果(無反應者插補-NRI)

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
評估指標	SOTYKTU (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	安慰劑 (N = 166) n (%)	SOTYKTU (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	安慰劑 (N = 255) n (%)
sPGA 0/1						
第 16 週	178 (54)	54 (32)	12 (7) ^a	253 (50)	86 (34)	22 (9) ^a
第 24 週	195 (59)	52 (31)	-	251 (50) ^b	75 (30)	-
sPGA 0						
第 16 週	58 (18)	8 (5)	1 (1)	80 (16)	16 (6)	3 (1)
PASI 75						
第 16 週	194 (58)	59 (35)	21 (13) ^a	271 (53)	101 (40)	24 (9) ^a
第 24 週	230 (69)	64 (38)	-	296 (59) ^b	96 (38)	-
PASI 90						
第 16 週	118 (36)	33 (20)	7 (4)	138 (27)	46 (18)	7 (3)

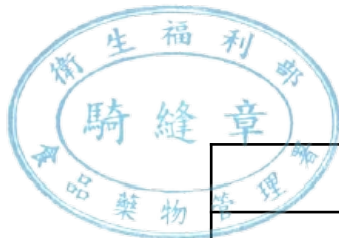


表 2：斑塊型乾癬成人的療效結果(無反應者插補-NRI)

	POETYK PSO-1			POETYK PSO-2		
評估指標	SOTYKTU (N = 332) n (%)	Apremilast (N = 168) n (%)	安慰劑 (N = 166) n (%)	SOTYKTU (N = 511) n (%)	Apremilast (N = 254) n (%)	安慰劑 (N = 255) n (%)
第 24 週	140 (42)	37 (22)	-	164 (33) ^b	50 (20)	-
PASI 100						
第 16 週	47 (14)	-	1 (1)	52 (10)	-	3 (1)
ss-PGA 0/1 (頭皮) c	(N=209)	(N=110)	(N=121)	(N=305)	(N=166)	(N=173)
第 16 週	147 (70)	43 (39)	21 (17)	182 (60)	61 (37)	30 (17)

^a 比較SOTYKTU 與安慰劑的共同主要評估指標

^b N=504，部分受試者因 COVID-19 疫情而錯過的評估

^c 僅包括基準點 ss-PGA 分數 ≥ 3 的受試者

評估年齡、性別、種族、體重、基準點的疾病嚴重度，以及先前的全身性治療，並未發現這些子群體在第 16 週時對 SOTYKTU 的反應有差異。

反應的維持及持續性

在 PSO-1 中，接受 SOTYKTU 並在第 24 週達 sPGA 0/1 反應的受試者中，第 52 週時的 sPGA 0/1 反應率為 78% (151/194)。接受 SOTYKTU 並在第 24 週達 PASI 75 反應的受試者中，第 52 週時達 PASI 75 的反應率為 82% (187/228)。接受 SOTYKTU 並在第 24 週時有 PASI 90 反應的受試者中，第 52 週時達 PASI 90 的反應率為 74% (103/140)。

在 PSO-2 試驗中，為了評估反應的維持及持續性，初始隨機分配至 SOTYKTU 且第 24 週時達到 PASI 75 反應的受試者再接受隨機分配，繼續接受 SOTYKTU 治療或停止試驗治療 (亦即接受安慰劑)。

對於接受重新隨機分配且在第 24 週時 sPGA 得分為 0 或 1 的受試者，繼續使用 SOTYKTU 的受試者中有 70% (83/118) 在第 52 週維持此反應 (sPGA 0 或 1)，相較於重新隨機分配至安慰劑受試者為 24% (28/119)。此外，繼續使用 SOTYKTU 的受試者中有 80% (119/148) 在第 52 週維持 PASI 75，而停止 SOTYKTU 治療的受試者中有 31% (47/150) 維持 PASI 75。

對於在第 24 週時 sPGA 得分為 0 或 1 的受試者，重新隨機分配至退出治療 (即使用安慰劑) 者未達到 sPGA 得分 0 或 1 的時間中位數約為 8 週。對於在第 24 週時的 PASI 75 反應者，重新隨機分配至停止治療 (即使用安慰劑) 者未達到 PASI 75 的時間中位數約為 12 週。

病人自評結果

相較於安慰劑組，兩試驗接受 SOTYKTU 治療的受試者第 16 週時達到乾癬症狀及表徵日誌

112.12.01

(PSSD) 症狀分數為 0 (沒有搔癢、疼痛、灼熱感、刺痛及皮膚緊繃感) 的比例較高(SOTYKTU 為 8% , 相較於安慰劑為 1%)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Polyvinyl chloride/polychlorotrifluoroethylene (PVC/PCTFE) 鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

SOTYKTU 膜衣錠應儲存於 30°C 以下。

15 其他

USPI Sep 2022

製造廠

製造廠: Patheon Inc.

2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9 Canada

包裝廠: Catalent Anagni S.R.L.

Localita' Fontana Del Ceraso SNC, Strada Provinciale 12
Casilina, 41, Anagni (FR), 03012 Italy

藥商

台灣必治妥施貴寶股份有限公司

臺北市松山區健康路156號4、5樓