ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Povofortay 45 mg филмирани таблетки
Povofortay 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Povofortay 45 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg поворцитиниб (povorcitinib) (като фосфат).

Povofortay 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg поворцитиниб (povorcitinib) (като фосфат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Povofortay 45 mg филмирани таблетки

Светлорозови до розови овални таблетки с размери приблизително 16 mm x 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „INCY“ от едната страна и „45“ от другата.

Povofortay 75 mg филмирани таблетки

Светлолилави до лилави овални таблетки с размери приблизително 16 mm x 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „INCY“ от едната страна и „75“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Povofortay е показан за лечение на активен умерен до тежък гноен хидраденит (акне инверса) при възрастни, които са имали неадекватен отговор към анти-TNF терапия или при които има непоносимост или противопоказания за провеждането ѝ.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекар с опит в диагностиката и лечението на гноен хидраденит.

Дозировка

Дозата е 45 mg или 75 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалните характеристики на пациента:

- Препоръчва се доза 45 mg веднъж дневно при пациенти с повишен риск от венозна тромбоемболия (ВТЕ), големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE) и злокачествени заболявания (вж. точка 4.4).
- Доза 75 mg веднъж дневно може да бъде подходяща за пациенти с висок болестен товар, които не са с повишен риск от ВТЕ, MACE и злокачествени заболявания (вж. точка 4.4).
- Доза 75 mg веднъж дневно може също да бъде подходяща за пациенти с неадекватен отговор към доза 45 mg веднъж дневно.
- За поддържане на отговора трябва да се прилага най-ниската ефективна доза.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 12 седмици лечение. Състоянието на пациенти с първоначален частичен отговор към 12-ата седмица може впоследствие да се подобри при продължаване на лечението.

Ако е показано повторно лечение с поворцитиниб, трябва да се спазват горепосочените указания за дозата и продължителността на лечението.

Започване на лечение
Лечение с поворцитиниб не трябва да се започва при пациенти с брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9$/l, абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $< 1 \times 10^3$/mm^3 или стойност на хемоглобина < 8 g/dl (вж. точка 4.4).

Лабораторно проследяване

Указания за лабораторно проследяване и започване или прекъсване на приложението са предоставени в Таблица 1.

Таблица 1: Лабораторни изследвания и указания за проследяване

Лабораторно изследване	**Действие**	**Указания за проследяване**
Пълна кръвна картина, включваща брой на тромбоцитите, хемоглобин (Hb) и абсолютен брой на неутрофилите (ANC)	Лечението трябва да се прекъсне, ако броят на тромбоцитите е $< 50 \times 10^9$/l. Лечението може да бъде възобновено, след като броят на тромбоцитите се върне над тази стойност.	Преди започване на лечението и след това съгласно индивидуалното лечение на пациента.
	Лечението трябва да се прекъсне, ако Hb е < 8 g/dl. Лечението може да бъде възобновено, след като Hb се върне над тази стойност.	
	Лечението трябва да се прекъсне, ако ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3. Лечението може да бъде възобновено, след като броят на неутрофилите се върне над тази стойност.	
Липиди	Пациентите трябва да бъдат проследявани съгласно клиничните ръководства за хиперлипидемия.	

Прекъсване на лечението
Ако пациент развие сериозна инфекция, лечението трябва да бъде прекъснато, докато инфекцията бъде овладяна (вж. точка 4.4).

Може да се наложи прекъсване на приложението с цел овладяване на лабораторни отклонения, както е описано в Таблица 1.

Пропуснати дози
Ако бъде пропусната доза, пациентите трябва да бъдат посъветвани да приемат дозата възможно най-скоро, освен ако не остават по-малко от 12 часа до следващата доза. В такъв случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. След това приложението трябва да бъде възобновено според обичайната схема.

Взаимодействия
При пациенти, получаващи продължително лечение със силни системни инхибитори на CYP3A4, препоръчителната доза е 45 mg веднъж дневно (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение на поворцитиниб при продължителна употреба на силни системни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст
При пациенти на възраст на и над 65 години препоръчителната доза е 45 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане
Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end stage renal disease, ESRD) (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с тежка (Child-Pugh C) степен на чернодробно увреждане максималната препоръчителна доза е 45 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Няма съответно приложение на поворцитиниб при деца на възраст под 12 години за лечение на гноен хидраденит.

Безопасността и ефикасността на поворцитиниб при деца и юноши на възраст между 12 и под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките могат да се приемат със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се разделят, разтрошават или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Активни сериозни системни инфекции, включително активна туберкулоза (ТБ) (вж. точка 4.4).
Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Поворцитиниб трябва да се прилага само ако не се предлагат подходящи терапевтични алтернативи при пациенти:
- на възраст на и над 65 години;
- пациенти с анамнеза за атеросклеротична сърдечносъдова болест или други сърдечносъдови рискови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- пациенти с рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за такова).

Сериозни инфекции

Съобщавани са инфекции, включително сериозни инфекции, при пациенти, приемащи поворцитиниб (вж. точка 4.8).

Тъй като по принцип има по-висока честота на инфекции при пациенти в старческа възраст и при пациенти с диабет, трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти в старческа възраст и пациенти с диабет. При пациенти на възраст на и над 65 години поворцитиниб трябва да се прилага само ако не се предлагат подходящи терапевтични алтернативи (вж. точка 4.2).

Лечение с поворцитиниб не трябва да се започва при пациенти с активна, сериозна инфекция (вж. точка 4.3).

Трябва да се обмислят ползите и рисковете от лечението преди започване на поворцитиниб при пациенти:
- с хронични или рецидивиращи инфекции
- които са били с експозиция на туберкулоза (ТВ)
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция
- които са пребивавали или са пътували в райони с ендемична туберкулоза или ендемични микози; или
- с основни заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция.

Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за появата на признаци и симптоми на инфекция по време на и след лечението с поворцитиниб. На пациент, който развие нова инфекция по време на лечението, трябва незабавно да бъдат направени пълни диагностични изследвания и да се започне подходяща антимикробна терапия. Пациентът трябва да се проследява внимателно и терапията с поворцитиниб трябва да се прекъсне, ако пациентът не се повлиява от стандартната терапия. Лечението с поворцитиниб може да бъде подновено, след като инфекцията бъде овладяна.

Туберкулоза
Пациентите трябва да бъдат изследвани за туберкулоза преди започване на терапия с поворцитиниб. Поворцитиниб не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). При пациенти с нелекувана преди това латентна туберкулоза или при пациенти с рискови фактори за туберкулозна инфекция трябва да се обмисли противотуберкулозна терапия преди започване на поворцитиниб. Пациентите трябва да бъдат проследявани за появата на признаци и симптоми на туберкулоза.

Вирусна реактивация
В клинични проучвания е съобщавана вирусна реактивация, включително случаи на реактивация на херпес вирус (напр. херпес зостер) (вж. точка 4.8). Ако пациентът развие херпес зостер, трябва да се обмисли прекъсване на лечението, докато епизодът отшуми.

Преди започване и по време на лечението с поворцитиниб трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит и наблюдение за реактивация в съответствие с клиничните ръководства.

Пациенти с данни за хепатит В или хепатит С инфекция са изключени от проучванията на поворцитиниб. Ако има данни за реактивация, трябва да се проведе консултация със специалист по чернодробни заболявания.

Злокачествени заболявания

Злокачествени заболявания са съобщавани при пациенти, приемащи JAK инхибитори, включително поворцитиниб.

В голямо рандомизирано, активно контролирано проучване с тофацитиниб (друг перорален JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана по-висока честота на злокачествени заболявания, по-специално рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (НМРК), при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на тумор-некрозиращия фактор (tumour necrosis factor, TNF).

При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи или с други рискови фактори за злокачествени заболявания (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за такова), поворцитиниб трябва да се прилага само ако не се предлагат подходящи терапевтични алтернативи.

Немеланомен рак на кожата (НМРК)
Случаи на НМРК са съобщавани при пациенти, лекувани с поворцитиниб. Препоръчва се периодичен преглед на кожата за всички пациенти, особено за тези с повишен риск от рак на кожата.

Венозна тромбоемболия (ВТЕ)

Съобщавани са събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ) при пациенти, приемащи поворцитиниб.

В голямо рандомизирано, активно контролирано проучване с тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана зависима от дозата по-висока честота на ВТЕ, включително ДВТ и БЕ, при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на TNF.

При пациенти със сърдечносъдови рискови фактори или рискови фактори за злокачествени заболявания (вж. също точка 4.4 „Големи нежелани сърдечносъдови събития“ и „Злокачествени заболявания“) поворцитиниб трябва да се прилага само ако не се предлагат подходящи терапевтични алтернативи.

При пациенти с известни рискови фактори за ВТЕ, различни от сърдечносъдови рискови фактори или рискови фактори за злокачествени заболявания, поворцитиниб трябва да се прилага с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТЕ, различни от сърдечносъдови рискови фактори или рискови фактори за злокачествени заболявания, включват предходна ВТЕ, пациенти, подложени на голяма хирургична операция, имобилизация, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия, наследствено нарушение на коагулацията.

Пациентите трябва да бъдат оценявани отново периодично по време на лечението с поворцитиниб за промени в риска от ВТЕ.

Оценявайте своевременно пациенти с признаци и симптоми на ВТЕ и преустановете приема на поворцитиниб при пациенти със съмнение за ВТЕ независимо от дозата.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)

При пациенти, приемащи поворцитиниб, са наблюдавани случаи на MACE.

В голямо рандомизирано, активно контролирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст на и над 50 години с най-малко един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана по-висока честота на MACE, дефинирани като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда и нелетален инсулт, при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на TNF.

Следователно при пациенти на възраст на и над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротична сърдечносъдова болест или други сърдечносъдови рискови фактори, поворцитиниб трябва да се прилага само ако липсват подходящи терапевтични алтернативи.

Хематологични отклонения

В клиничните проучвания с поворцитиниб има съобщения за брой на тромбоцитите < 50×10^9/l, ANC < 1×10^3/mm^3 и хемоглобин < 8 g/dl. Лечението не трябва да се започва или трябва да се прекъсне при пациенти с брой на тромбоцитите < 50×10^9/l, ANC < 1×10^3/mm^3 или хемоглобин < 8 g/dl (вж. точка 4.2). Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди започване на лечението и след това съгласно индивидуалното лечение на пациента (вж. точка 4.2).

Липиди

Съобщавани са дозозависими увеличения на липидните показатели в кръвта при пациенти, лекувани с поворцитиниб, в сравнение с плацебо. Пациентите с отклонения в липидните показатели трябва да бъдат проследявани допълнително и лекувани съгласно клиничните указания (вж. точка 4.2). Ефектът на тези повишения на липидните показатели върху сърдечносъдовата заболеваемост и смъртност не е установен.

Ваксинация

Липсват данни за имунния отговор при ваксинация при пациенти, приемащи поворцитиниб. Употребата на живи, атенюирани ваксини трябва да се избягва по време на или непосредствено преди лечението. Преди започване на лечение с този лекарствен продукт се препоръчва на пациентите да бъдат направени всички необходими имунизации, включително профилактични ваксинации срещу херпес зостер, в съответствие с актуалния имунизационен календар.

Употреба при пациенти на възраст на и над 65 години

Като се има предвид повишеният риск от MACE, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смъртност поради всякаква причина при пациенти на възраст на и над 65 години, наблюдаван в голямо рандомизирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор), поворцитиниб трябва да се прилага при тези пациенти само ако липсват подходящи терапевтични алтернативи.

Имуносупресивни лекарствени продукти

Комбинирането с биологични имуномодулатори, мощни имуносупресори като циклоспорин или други инхибитори на Янус киназа (JAK) не е проучвано. Едновременната им употреба с поворцитиниб не се препоръчва, тъй като не може да се изключи риск от допълнителна имуносупресия.

Комбиниране със силни индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на поворцитиниб при продължителна употреба на силни системни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Помощни вещества с известно действие

Натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможност за повлияване на фармакокинетиката на поворцитиниб от други лекарствени продукти

Поворцитиниб се метаболизира предимно чрез CYP3A4. Поради това плазмените експозиции на поворцитиниб могат да бъдат повлияни от лекарствени продукти, които силно инхибират или индуцират CYP3A4.

Едновременно приложение със силни системни инхибитори на CYP3A4
Експозицията на поворцитиниб се повишава при едновременно приложение със силни системни инхибитори на CYP3A4 (като кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол). В клинично проучване едновременното приложение на поворцитиниб с итраконазол води до 83% увеличение на $AUC_{0-\infty}$ на поворцитиниб без клинично значимо въздействие върху C_{max} на поворцитиниб. При пациенти на продължително лечение със силни системни инхибитори на CYP3A4 препоръчителната доза е 45 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Едновременно приложение с умерени системни инхибитори на CYP3A4
Експозицията на поворцитиниб се повишава при едновременно приложение с умерени системни инхибитори на CYP3A4 (като еритромицин и флуконазол). При използване на физиологично базирано фармакокинетично (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) моделиране се предвижда тези инхибитори да повишат $AUC_{0-\infty}$ на поворцитиниб без клинично значимо въздействие върху C_{max} на поворцитиниб. Не се изисква корекция на дозата на поворцитиниб при пациенти, приемащи умерени системни инхибитори на CYP3A4.

Едновременно приложение със силни системни индуктори на CYP3A4
Експозицията на поворцитиниб се понижава при едновременно приложение със силни системни индуктори на CYP3A4 (като рифампицин и фенитоин), което може да доведе до намален терапевтичен ефект на поворцитиниб. В клинично проучване едновременното приложение на поворцитиниб с рифампицин понижава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на поворцитиниб съответно с приблизително 46% и 80%. Едновременното приложение на поворцитиниб при продължителна употреба на силни системни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Едновременно приложение с умерени системни индуктори на CYP3A4
Експозицията на поворцитиниб може да се понижи при едновременното му приложение с умерени системни индуктори на CYP3A4 (като ценобамат, метамизол, фенобарбитал и примидон), което може да доведе до намален терапевтичен ефект на поворцитиниб. PBPK моделиране предвижда, че едновременното приложение на поворцитиниб след многократни дози ефавиренц (умерен индуктор на CYP3A4) води до понижения на C_{max} и AUC на поворцитиниб съответно с приблизително 15% и 58%. Пациентите трябва да бъдат проследявани за промени в активността на заболяването, ако поворцитиниб се прилага едновременно с умерени системни индуктори на CYP3A4.

Възможност поворцитиниб да повлияе на фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Поворцитиниб не води до клинично значими промени в експозициите на перорални контрацептиви (напр. левоноргестрел и етинилестрадиол) или субстрати на ефлуксния транспортер BCRP (напр. розувастатин), или бъбречните транспортери OCT2/MATE1/MATE2-K (напр. метформин).

In vitro поворцитиниб е инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Едновременното приложение на дигоксин (чувствителен субстрат на P-gp) с единична доза поворцитиниб 75 mg повишава AUC_{0-t} и C_{max} на дигоксин съответно с приблизително 26% и 38% в сравнение със самостоятелното приложение. Трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременна употреба на поворцитиниб с дигоксин. Ефектът на поворцитиниб върху фармакокинетиката на други субстрати на P-gp не е оценяван. Трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като нивата на субстрати на P-gp с тесен терапевтичен индекс, като дабигатран, могат да се повишат.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с поворцитиниб и в продължение на най-малко 4 седмици след последната доза.

Povofortay не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на поворцитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Povofortay е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не е известно дали поворцитиниб или неговите метаболити се отделят в кърмата. Наличните данни при животни предполагат, че е възможна експозиция на поворцитиниб по време на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Povofortay е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектът на поворцитиниб върху фертилитета при хора не е проучван. При проучвания при плъхове поворцитиниб няма ефект върху фертилитета при мъжките индивиди, но води до обратими ефекти върху фертилитета при женските индивиди (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Povofortay не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища (14,0%) и акне (11,1%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции на поворцитиниб се основават на опита от клинични изпитвания (Таблица 2). Честотата на нежеланите реакции е дефинирана съгласно следната конвенция: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); и нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100).

Таблица 2: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища[а]
	Чести	Фоликулит, Инфекция на пикочните пътища
	Нечести	Херпес зостер[б]
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Неутропения, Тромбоцитопения
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперлипидемия[в]
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Акне[г]
Изследвания	Чести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта
	Нечести	Повишена аланин аминотрансфераза > 3 × ГГН[д] Повишена аспартат аминотрансфераза > 3 × ГГН[д]

[а] Включва инфекция на горните дихателни пътища, вирусна инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, инфекция на дихателните пътища и орофарингеална болка.

[б] Включва херпес зостер и офталмичен зостер. Вижте по-долу в „*Инфекции*“.

[в] Включва хиперлипидемия, дислипидемия и хиперхолестеролемия.

[г] Включва акне, акнеиформен дерматит и кистозно акне.

[д] Включва промени, установени при лабораторното проследяване.

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2) за период до 12 седмици се съобщават инфекции при 28,2% от пациентите, лекувани с поворцитиниб 45 mg, 35% от пациентите, лекувани с поворцитиниб 75 mg, и 24,9% от пациентите, лекувани с плацебо. По-голямата част от инфекциите са несериозни, леки до умерени по тежест, и не водят до преустановяване на приема на поворцитиниб. Честотата на пациенти, съобщаващи за нежелани реакции, свързани с инфекция, в групите на 45 mg и 75 mg спрямо плацебо е: инфекции на горните дихателни пътища (13,3% и 14,7% спрямо 10,1%), фоликулит (1,2% и 3,7% спрямо 1%), инфекция на пикочните пътища (3,4% и 2,2% спрямо 1,5%), херпес зостер (0,5% и 0,7% спрямо 0%). През целия период на лечение, до 54 седмици, са съобщени инфекции при 49,2% от пациентите (65,2 на 100 пациентогодини), лекувани с поворцитиниб 45 mg, и 55,1% от пациентите (71,9 на 100 пациентогодини), лекувани с поворцитиниб 75 mg.

В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2) повечето случаи на херпес зостер засягат единичен дерматом и са несериозни, леки до умерени по тежест, и не водят до преустановяване на приема на поворцитиниб. За период до 12 седмици честотата на херпес зостер при пациенти, лекувани с поворцитиниб 45 mg, е 2,2 на 100 пациентогодини, при пациенти, лекувани със 75 mg – 3,3 на 100 пациентогодини и при пациенти, лекувани с плацебо – 0 на 100 пациентогодини. През целия период на лечение, до 54 седмици, честотата на херпес зостер при пациенти, лекувани с поворцитиниб 45 mg, е 2,5 на 100 пациентогодини, а при пациенти, лекувани със 75 mg – 2,6 на 100 пациентогодини.

В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, честотата на сериозни инфекции е 0 на 100 пациентогодини при пациенти, лекувани с поворцитиниб 45 mg, 2,2 на 100 пациентогодини при пациенти, лекувани със 75 mg, а при пациенти, лекувани с плацебо – 6,6 на 100 пациентогодини. През целия период на лечение, до 54 седмици, честотата на сериозни инфекции при пациенти, лекувани с поворцитиниб 45 mg, е 1,1 на 100 пациентогодини, а при пациенти, лекувани със 75 mg – 2,6 на 100 пациентогодини.

Повишаване на КФК
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, се съобщава повишена креатинфосфокиназа (КФК) в кръвта при 3,2% от пациентите, лекувани с поворцитиниб 45 mg, 2,7% от пациентите, лекувани с поворцитиниб 75 mg, и 0,7% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето повишения са преходни и нито едно не води до преустановяване на приема.

Повишаване на липидите
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, се наблюдава дозозависимо повишение на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-c), общия холестерол и холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-c) спрямо плацебо. Повишенията се наблюдават в рамките на 6 седмици и след това остават стабилни до 54-ата седмица. Не се наблюдава значима промяна в съотношението HDL/LDL или в нивата на триглицеридите при пациенти, лекувани с поворцитиниб, спрямо пациенти, лекувани с плацебо. Събития, свързани с хиперлипидемия, възникват при 2,7% от пациентите с експозиция на поворцитиниб 45 mg, 2,0% от пациентите с експозиция на 75 mg, и 2,2% от пациентите с експозиция на плацебо, като нито едно не води до преустановяване на приема (вж. точка 4.4).

Неутропения
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, неутропения възниква при 0,2% от пациентите, лекувани със 75 mg, и 0,0% от пациентите, лекувани с 45 mg или плацебо. Дозозависимите промени в броя на неутрофилите са преходни и се наблюдават в рамките на 3 седмици, след което броят на неутрофилите се връща към изходното ниво въпреки продължаващата терапия. Не се наблюдава ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции.

Тромбоцитопения
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, тромбоцитопения възниква при 1,0% от пациентите, лекувани със 75 mg, и 0,0% от пациентите, лекувани с 45 mg или плацебо. Дозозависимите промени в броя на тромбоцитите са преходни и се наблюдават в рамките на 3 седмици, след което броят на тромбоцитите се връща към изходното ниво въпреки продължаващата терапия.

Повишени трансаминази
В плацебо-контролирани проучвания (STOP-HS1 и STOP-HS2), за период до 12 седмици, повишени стойности на ALT (> 3 × ГГН) се наблюдават при 0,7% от пациентите, лекувани със 75 mg, 0,2% от пациентите, лекувани с 45 mg, и 0,0% от пациентите, лекувани с плацебо. Повишени стойности на AST (> 3 × ГГН) възникват при 0,5% от пациентите, лекувани със 75 mg или 45 mg, и при 0,2% от пациентите, лекувани с плацебо. Повечето повишавания са преходни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Поворцитиниб е прилаган в клинични проучвания като единични перорални дози до 450 mg веднъж дневно (6 пъти препоръчителната при хора доза 75 mg веднъж дневно) и многократни перорални дози до 120 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни. Нежеланите реакции са сравними с наблюдаваните при по-ниски дози и не са установени специфични прояви на токсичност. Фармакокинетичните данни при здрави възрастни участници показват, че се очаква повече от 90% от приложената доза до 450 mg да бъде елиминирана след 5 дни.

В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде проследяван за признаци и симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8) и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на Янус-асоциирана киназа (JAK), АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Поворцитиниб е инхибитор на Янус киназа (JAK) 1. JAK1 е част от семейството вътреклетъчни ензими JAK, което включва също JAK2, JAK3 и тирозин киназа 2 (TYK2). JAK пренасят сигнали, произтичащи от взаимодействия между цитокини или растежни фактори и техните рецептори върху клетъчната мембрана. В рамките на сигналния път JAK фосфорилират и активират сигналните трансдюсери и активатори на транскрипцията (signal transducers and activators of transcription, STAT), които модулират генната експресия. Това повлиява клетъчните процеси, свързани с функцията на имунните клетки, и хемопоезата в зависимост от конкретните участващи JAK изоформи. Поворцитиниб модулира сигналния път на JAK1, предотвратявайки фосфорилирането и активирането на съответните STAT.
Чрез инхибиране на активирането на имунните клетки от JAK1-зависими цитокини (като IL-6, IL-2, IL-22) поворцитиниб намалява кожното и системното възпаление, свързано с гноен хидраденит.

Фармакодинамични ефекти

Инхибиране на индуцирано от IL-6 фосфорилиране на STAT3
При здрави доброволци пероралното приложение на поворцитиниб води до дозозависимо инхибиране на индуцирания от IL-6 pSTAT3 – фармакодинамичен маркер за сигнализацията на JAK1. Максимално инхибиране се наблюдава между 1-ия и 6-ия час след приложението.

Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP)
При поворцитиниб е наблюдавано понижение спрямо изходното ниво на серумния hsCRP – възпалителен маркер, индуциран предимно от сигнализацията на IL-6 чрез пътя на JAK1, още при първото посещение по проучването (седмица 3).

Сърдечна електрофизиология
Потенциалът на поворцитиниб за удължаване на QT интервала е оценен при здрави участници, приели еднократна доза 450 mg поворцитиниб в плацебо-контролирано задълбочено проучване по отношение на QT интервала с положителна контрола. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на поворцитиниб са оценени при 1 227 възрастни пациенти с умерен до тежък гноен хидраденит (hidradenitis suppurativa, HS) в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза 3 – STOP-HS1 и STOP-HS2. Пациентите са имали диагноза HS (стадий по Hurley II или III) от поне 3 месеца и е било необходимо да имат поне 5 възпалителни лезии (т.е. брой абсцеси плюс брой възпалителни възли), засягащи най-малко 2 анатомични области, на изходното ниво. Пациентите са имали анамнеза за неадекватен отговор към курс от 3 месеца или повече с 1 или повече конвенционални системни средства (перорален антибиотик или биологичен лекарствен продукт) за HS или са показали непоносимост към, или са имали противопоказания за конвенционална системна терапия за HS. Всички пациенти са получавали предходно системно лечение, от които 96% са получавали предходна перорална антибиотична терапия и 37% са получавали предходна биологична терапия (предимно адалимумаб). Общо 330 пациенти съставляват сборната популация след анти-TNF терапия, дефинирана като анамнеза за неадекватен отговор към курс от 3 месеца или повече с 1 или повече анти-TNF биологични лекарства за HS или проявена непоносимост към, или наличие на противопоказания за анти-TNF биологично лекарство за HS.

В STOP-HS1 и STOP-HS2 пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 да получават поворцитиниб 45 mg веднъж дневно, поворцитиниб 75 mg веднъж дневно в продължение на 54 седмици или плацебо веднъж дневно до 12-ата седмица, последвано от поворцитиниб 45 mg веднъж дневно или поворцитиниб 75 mg веднъж дневно до 54-ата седмица. За да се оцени употребата на поворцитиниб като монотерапия, не е било разрешено едновременното използване на системни антибиотици за HS по време на плацебо-контролирания период, освен като спасително лечение (отчетено като липса на отговор).

Първичната крайна точка и в двете проучвания е делът на пациентите, постигнали клиничен отговор при гноен хидраденит 50 (HiSCR50) на 12-ата седмица, т.е. най-малко 50% намаление на общия брой на абсцесите и възпалителните възли без увеличение на броя на абсцесите или дрениращите фистулни ходове спрямо изходното ниво. Ключовите вторични крайни точки включват дела на пациентите, постигнали HiSCR75 към 12-ата седмица, дела на пациентите, постигнали NRS30 за кожна болка към 12-ата седмица сред пациентите със скор на изходно ниво по числовата скала за оценка на кожна болка (Skin Pain numerical rating scale, NRS) ≥ 3, и дела на пациентите с обостряне към 12-ата седмица.

Предварително планираните анализи предоставят данни за посочената популация след анти-TNF терапия. В STOP-HS1 се оценяват 608 пациенти, а в STOP-HS2 се оценяват 619 пациенти, от които съответно 154 пациенти (25,3%) и 176 пациенти (28,4%) представляват популацията след анти-TNF терапия. Изходните характеристики на тази група са консистентни и в двете проучвания и отразяват популация с умерен до тежък HS. В сборната популация след анти-TNF терапия най-често прилаганата предходна биологична терапия е адалимумаб, като 87,6% от пациентите са получавали предходна перорална антибиотична терапия. Пациентите са имали средна продължителност на заболяването 12,3 години. Делът на пациентите със стадий по Hurley II и стадий по Hurley III е съответно 52% (48,7% в STOP-HS1 и 55,1% в STOP-HS2) и 48% (51,3% в STOP-HS1 и 44,9% в STOP-HS2). Средният брой на абсцесите и възпалителните възли (AN) е 14,4, а средният брой на дрениращите фистулни ходове е 3,7. Средният скор по NRS за кожна болка е 6,0. 63% от пациентите са жени, а средната възраст на всички пациенти е 38,6 години. 73% от пациентите са от бялата раса, а 14% са чернокожи или афроамериканци. Повечето пациенти са настоящи (45,5%) или бивши (17,9%) пушачи и са имали ИТМ ≥ 30 kg/m^2 (61,5%).

Клиничен отговор в популацията след анти-TNF терапия
Лечението с поворцитиниб води до подобрение в активността на заболяването в сравнение с плацебо към 12-ата седмица (Таблица 3). В сборната популация след анти-TNF терапия делът на пациентите, постигнали HiSCR50 към 12-ата седмица, е по-голям в групите на поворцитиниб

45 mg и 75 mg, отколкото в групата на плацебо (Таблица 3). Клиничните отговори се запазват до седмица 54.

Таблица 3: Отговор в STOP-HS1 и STOP-HS2 на 12-ата седмица (ITT популация след анти-TNF терапия)

	Сборни данни (STOP-HS1 и STOP-HS2)		
	Плацебо веднъж дневно (N = 98)	**Поворцитиниб 45 mg веднъж дневно (N = 118)**	**Поворцитиниб 75 mg веднъж дневно (N = 114)**
HiSCR50[а,е], n (%) Разлика в честотата на отговор (95% ДИ)[б]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[в,е], n (%) Разлика в честотата на отговор (95% ДИ)[б]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7, 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6, 25,5)
NRS30 за кожна болка[г,е], n (%) Разлика в честотата на отговор (95% ДИ)[б]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6, 19,9)
Обостряне[д,е], n (%) Разлика в честотата на отговор (95% ДИ)[б]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0, −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4, −6,3)

[а] HiSCR50 се дефинира като най-малко 50% намаление спрямо изходното ниво на броя на AN без увеличение на броя на абсцесите или броя на дрениращите фистулни ходове.

[б] Номинални 95% ДИ.

[в] HiSCR75 се дефинира като най-малко 75% намаление спрямо изходното ниво на броя на AN без увеличение на броя на абсцесите или броя на дрениращите фистулни ходове.

[г] Крайните точки за кожна болка са измерени при участници в проучването с изходен скор по NRS за кожна болка ≥ 3. NRS30 за кожна болка се дефинира като най-малко 30% намаление и намаление с най-малко 1 единица спрямо изходното ниво на скора по NRS за кожна болка. В сборните проучвания STOP-HS1 и STOP-HS2: N = 80 за плацебо, N = 102 за поворцитиниб 45 mg веднъж дневно и N = 100 за 75 mg веднъж дневно.

[д] Обострянето се дефинира като най-малко 25% увеличение на общия брой на AN спрямо изходното ниво и увеличение с най-малко 2 на общия брой на AN спрямо изходното ниво; данните представляват дела на пациентите с обостряне в продължение на 12 седмици.

[е] Пациентите, които са преустановили лечението по каквато и да е причина или са приемали системни антибиотици за HS или други забранени лекарства до 12-ата седмица, са отчетени като такива с липса на отговор или като имащи обостряне.

Клиничен отговор в общата ITT популация
Първичната крайна точка (HiSCR50 на 12-ата седмица) в общата ITT популация е статистически значима и за двете проучвания – STOP-HS1 и STOP-HS2, както и за двете дози поворцитиниб (45 mg и 75 mg).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Povofortay в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хидраденитис супуратива (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След еднократно или многократно перорално приложение поворцитиниб се абсорбира с медиана на T_{max} от 2 до 4 часа. Плазмените концентрации в стационарно състояние се постигат в рамките на 9 дни с коефициент на кумулиране от 2,2 до 2,6 пъти. Едновременното

приложение на поворцитиниб с храна с високо съдържание на мазнини няма клинично значим ефект върху експозицията на поворцитиниб при дози 45 mg или 75 mg (повишаване на $AUC_{0-\infty}$ с 8% до 14% и на C_{max} с 6% до 13%). В клиничните проучвания поворцитиниб е прилаган независимо от приема на храна. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ фармакокинетиката на поворцитиниб е линейна в целия оценен дозов диапазон (от 6 mg до 225 mg).

Концентрации на лекарствения продукт в кожата
При здрави участници след перорално приложение на поворцитиниб 75 mg веднъж дневно концентрациите на лекарствения продукт в тъканите на кожата и в плазмата са сходни в продължение на най-малко 7 дни (168 часа) след последната доза.

Разпределение

Поворцитиниб се свързва във висока степен с плазмените протеини, като свободната фракция *ex vivo* при хора е 6,4%. Поворцитиниб има ограничено разпределение в кръвните клетки със съотношение на общата радиоактивност кръв/плазма от 0,656 до 0,887. Поворцитиниб се свързва във висока степен с протеините в кожата, със свободна фракция 4,2% в хомогенат от човешка кожа, обработена с дерматом (епидермис плюс дерма). Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ изчисленият привиден обем на разпределение (Vd/F) при пациенти с HS е 285,9 l.

Биотрансформация

Резултатите от *in vitro* CYP фенотипизиране и метаболитно профилиране показват, че поворцитиниб се метаболизира основно чрез CYP3A4, с по-малко участие на UGT1A4 и UGT1A3. В изпитване с радиоизотопно маркирано вещество при хора непромененият поворцитиниб представлява 69,3% от общата радиоактивност в плазмата, докато единственият основен метаболит (M12, продукт на N-глюкурониране на диметилпиразоловия фрагмент) представлява 25,9% от общата радиоактивност в циркулацията. Фармакологичната активност на поворцитиниб се дължи на основното съединение. Не са установени активни метаболити на поворцитиниб.

Елиминиране

След еднократно перорално приложение на [^{14}C]-поворцитиниб радиоактивността се екскретира основно във фецеса (59,2%) и в по-малко количество в урината (30,6%). Интактният поворцитиниб е най-изобилният аналит, открит в човешките екскрети (7,1% в урината и 29,1% във фецеса), докато най-изобилният метаболит (M3, продукт на хидроксилиране на диметилбипиразоловия фрагмент) съставлява 12% от приложената доза. Средният терминален елиминационен полуживот на поворцитиниб варира от 27 до 35 часа.

Специални популации

Телесно тегло, възраст, пол и етническа принадлежност
Телесното тегло, възрастта, полът, расата и етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху експозицията на поворцитиниб.

Бъбречно увреждане
C_{max} на поворцитиниб е с 21% по-ниска, а AUC е с 20% по-висока при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация от 15 до 29 ml/min/1,73 m^2) в сравнение с участници с нормална бъбречна функция, при които eGFR е изчислена по формулата за модификация на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Тези промени в експозицията не се считат за клинично значими. Не се изисква корекция на дозата при участници с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация от 15 до 89 ml/min/1,73 m^2).

При участници с ESRD C_{max} на поворцитиниб е съответно с 36% и 31% по-ниска, а AUC е съответно с 40% и 26% по-ниска преди и след хемодиализа в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Хемодиализата няма ефект върху фармакокинетиката на поворцитиниб. Тези промени в експозицията не се считат за клинично значими и няма съображения, свързани с безопасността, въз основа на малко по-ниската плазмена експозиция.

Не се изисква корекция на дозата при участници с ESRD, включително тези на хемодиализа.

Чернодробно увреждане
Плазмената AUC и C_{max} на поворцитиниб (общ или несвързан) са сходни при участници с умерена степен на чернодробно увреждане в сравнение със здрави участници с нормална чернодробна функция. Не се изисква корекция на дозата при участници с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (класове A и B по Child-Pugh).

При участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) C_{max} и AUC на несвързания поворцитиниб са съответно с приблизително 40% и 76% по-високи в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Поради повишената експозиция на несвързаното вещество максималната препоръчителна доза при участници с тежка степен на чернодробно увреждане е 45 mg на ден (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Обща токсичност

В неклинични токсикологични проучвания при многократно прилагане са наблюдавани ефекти върху имунната и хемопоетичната система, които се дължат на фармакологичните свойства (JAK инхибиране) на поворцитиниб.

Преходни и обратими микроскопски находки в костите са наблюдавани в 1-месечно проучване за токсичност при плъхове Sprague-Dawley и в 3-месечно проучване при плъхове Long-Evans [40 пъти AUC при хора при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 75 mg] на възраст, съпоставима с юношеската възраст ≥ 12 години при хора; не са наблюдавани находки в костите при сходни дози в 3- и 6-месечните проучвания за токсичност при плъхове (до 42 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg). Не са наблюдавани находки в костите в проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета (съпоставими с хора в юношеска възраст ≥ 12 години; до 9 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg).

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

В проучвания за фертилитета и ранното ембрионално развитие поворцитиниб няма ефект върху фертилитета или сперматогенезата при мъжки плъхове (експозиции до 37 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg). Поворцитиниб води до нежелани ефекти върху фертилитета при женските индивиди (по-нисък индекс на фертилитет, по-малък брой жълти тела (corpora lutea), места на имплантиране и повишена пре- и постимплантационна загуба). Тези ефекти са обратими след преустановяване на лечението за период от 3 седмици. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при експозиции, равни на 0,9 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg.

В проучвания за ембриофеталното развитие пероралното приложение на поворцитиниб при бременни плъхове и зайци води до намалена ембриофетална преживяемост (постимплантационна загуба) и намалено тегло на фетуса и при двата вида. При плъхове се наблюдава повишена честота на често срещана скелетна вариация (14-ти чифт рудиментарни

ребра). Не са наблюдавани летални малформации, пряко свързани с поворцитиниб, при плъхове и при зайци. При зайци е наблюдавана повишена честота на често срещана фонова малформация (омфалоцеле), която се счита за вторична на ефектите върху теглото на фетуса. Поворцитиниб не показва нежелани ефекти върху ембриофеталното развитие при експозиции съответно до 4,1 и 4,9 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg, при плъхове и зайци.

В проучване за пре- и постналното развитие бременни плъхове, приемащи висока доза (експозиции, равни на 16 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg), показват данни за дистокия с удължено раждане, а потомството при тази доза е с по-ниско телесно тегло и по-ниска постнатална преживяемост. Ограниченото използване на предните и задните крайници, съответстващо на находките от некропсия: неправилно ротирани лапи и скелетни вариации – изкривени или деформирани кости на крайниците, води до ранно умъртвяване на потомството на постнатален ден (ПНД) 21. Не е наблюдавана токсичност за майката или токсичност за развитието при експозиции, равни на 0,6 пъти AUC при хора при MRHD 75 mg. Експозицията на поворцитиниб е потвърдена в потомството по време на периода на лактация. Средното съотношение на плазмената концентрация на поворцитиниб между малките от поколение F1 и женските от поколение F0 на 2-рия час след дозата на ПНД 10 варира от 0,08 до 0,2.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип A)
Хипромелоза
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Povofortay 45 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)
Коповидон (E1208)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Триглицериди, средноверижни
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

Povofortay 75 mg филмирани таблетки

Хипромелоза (E464)
Коповидон (E1208)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (E1521)
Триглицериди, средноверижни
Железен оксид, червен (E172)
Брилянтно синьо FCF (E133)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-PCTFE/алуминиев блистер, съдържащ 14 филмирани таблетки. Всяка картонена кутия съдържа 28 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Povofortay 45 mg филмирани таблетки
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg филмирани таблетки
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Povofortay на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

Целта на програмата е да се повиши информираността на медицинските специалисти и пациентите относно рисковете от херпес зостер и други сериозни и опортюнистични инфекции, ембриофетална токсичност след експозиция *in utero* (риск при бременност), злокачествени заболявания, немеланомен рак на кожата, MACE и BTE, както и начините за управление на тези рискове.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която се предлага Povofortay, всички медицински специалисти и пациенти/полагащи грижи лица, които се очаква да предписват, отпускат или използват Povofortay, да имат достъп до/получават следния образователен пакет:

Обучителните материали за медицински специалисти трябва да съдържат:
• Кратка характеристика на продукта
• Ръководство за медицински специалисти
• Карта на пациента (КП)

Ръководството за медицински специалисти трябва да съдържа следните ключови елементи:

- Общ встъпителен текст, че ръководството за медицински специалисти съдържа важна информация в помощ на разговорите с пациентите при предписване на поворцитиниб. Брошурата също така информира за стъпките, които могат да бъдат предприети за намаляване на риска за пациента по отношение на ключови аспекти на безопасността на поворцитиниб.
- Посочване на показанията и дозировката, предоставени с цел да се подчертае при кои пациенти трябва да се прилага поворцитиниб.
- Текст за медицинските специалисти, с който да информират пациентите за важността на картата на пациента.
- Употреба при пациенти на възраст на и над 65 години
    - Текст за подчертаване на рисковете при тези пациенти и употребата на доза 45 mg.

- *Риск от ембриофетална токсичност след експозиция in utero*
    - Текст, описващ, че има ограничени данни от употребата на поворцитиниб при бременни жени.
    - Подробности за това как да се намали рискът от експозиция по време на бременност при жени с детероден потенциал въз основа на следното: поворцитиниб е противопоказан по време на бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция както по време на лечението, така и в продължение на 4 седмици след последната доза от лечението с поворцитиниб, и съвет към пациентките незабавно да информират техния медицински специалист, ако смятат, че може да са бременни или ако бременността е потвърдена.

- *Риск от херпес зостер*
    - Текст относно риска от херпес зостер по време на лечението с поворцитиниб.
    - Подробности за съветване на пациентите относно признаците/симптомите на инфекция, за които трябва да следят, така че да могат да потърсят медицинска помощ бързо.

- *Риск от сериозни и опортюнистични инфекции*
    - Текст относно риска от инфекции по време на лечението с поворцитиниб.
    - Описание, че поворцитиниб не трябва да се прилага при пациенти с активни сериозни системни инфекции.
    - Текст относно повишения риск от сериозни инфекции при пациенти на възраст на и над 65 години.
    - Подробности за това как да се намали рискът от инфекция чрез конкретни клинични мерки (какви лабораторни показатели трябва да се оценят при започване на поворцитиниб, скрининг за туберкулоза (ТБ), имунизиране на пациентите съгласно местните указания и прекъсване на приема на поворцитиниб при развиване на инфекция).
    - Текст относно избягването на живи ваксини преди и по време на лечението с поворцитиниб.

- Подробности за съветване на пациентите относно признаците/симптомите на инфекция, за които трябва да следят, така че да могат потърсят медицинска помощ бързо.

- *Риск от злокачествени заболявания и немеланомен рак на кожата*
  - Текст, описващ, че при пациенти с висок риск от злокачествени заболявания поворцитиниб трябва да се прилага само ако липсват подходящи терапевтични алтернативи, с примери за това кой може да бъде изложен на висок риск.
  - Текст за подчертаване на препоръката за употреба на най-ниската ефективна доза (45 mg) при пациенти с рискови фактори.
  - Напомняне за необходимостта от периодични прегледи на кожата на пациентите.

- *Риск от MACE (големи нежелани сърдечносъдови събития)*
  - Текст, описващ, че при пациенти с висок риск от MACE поворцитиниб трябва да се прилага само ако липсват подходящи терапевтични алтернативи, с примери за това кой може да бъде изложен на висок риск.
  - Текст за подчертаване на препоръката за употреба на най-ниската ефективна доза (45 mg) при пациенти с рискови фактори.
  - Текст, указващ, че липидите трябва да бъдат проследявани и контролирани съгласно клиничните ръководства.

- *Риск от венозна тромбоемболия*
  - Примери за рисковите фактори, които могат да изложат пациента на по-висок риск от венозно тромбоемболично събитие (ВТЕ, включително ДВТ и БЕ) и при които е необходимо повишено внимание при употребата на поворцитиниб.
  - Необходимостта от повишено внимание при пациенти с висок риск по време на лечение с поворцитиниб.
  - Текст за подчертаване на препоръката за употреба на най-ниската ефективна доза (45 mg) при пациенти с рискови фактори.
  - Текст, указващ, че пациентите трябва периодично да бъдат оценявани отново за промени в риска от ВТЕ.
  - Текст относно необходимостта от преустановяване на приема на поворцитиниб, оценка и подходящо лечение за ВТЕ, ако се развият клинични прояви на дълбока венозна тромбоза или белодробна емболия.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:
• Листовка
• Карта на пациента (КП)

Картата на пациента трябва да съдържа следните ключови съобщения:
- Данни за контакт с лекаря, предписал Povofortay.
- Текст, указващ, че картата на пациента трябва да се носи от пациента по всяко време и да се показва на медицинските специалисти, участващи в грижите за него (т.е. лекари, които не предписват поворцитиниб, медицински специалисти от спешна помощ и др.).
- Текст, описващ Povofortay (т.е. какво представлява и за какво се използва).
- Риск от инфекции:
  - Описание на признаците/симптомите на инфекции, за които пациентът трябва да следи, така че да може да потърси помощ от своя медицински специалист.
  - Текст, съветващ пациентите и техните медицински специалисти относно риска от живи ваксини, когато се прилагат непосредствено преди и по време на терапията с Povofortay, с примери за живи ваксини.
- Риск от кръвни съсиреци във вените или белите дробове:
  - Описание на признаците/симптомите на кръвни съсиреци във вените (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия), за които

пациентът трябва да следи, така че да може да потърси незабавна помощ от медицински специалист.

- Риск от сърдечно заболяване:
    - Описание на признаците/симптомите на сърдечно заболяване, за които пациентът трябва да следи, така че да може да потърси помощ от своя медицински специалист.
- Напомняне за риска от рак. По отношение на напомнянето за рак на кожата – да уведоми своя лекар, ако забележи ново образувание по кожата.
- Текст, описващ как да се намали рискът от експозиция по време на бременност при жени с детероден потенциал.
    - Povofortay е противопоказан по време на бременност; жените с детероден потенциал трябва да бъдат съветвани да използват ефективна контрацепция както по време на лечението, така и в продължение на 4 седмици след преустановяване на приема на Povofortay, и съвет към пациентките незабавно да информират своя медицински специалист, ако смятат, че може да са бременни или ако бременността е потвърдена.
        - Напомняне за използване на контрацепция, че Povofortay е противопоказан по време на бременност и за уведомяване на медицинските специалисти, ако забременеят, докато приемат Povofortay.
- Текст, описващ необходимостта от лабораторно проследяване.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Povofortay 45 mg филмирани таблетки
поворцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg поворцитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2067/001 28 филмирани таблетки
EU/1/26/2067/002 98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

povofortay 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Povofortay 45 mg таблетки
поворцитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Povofortay 75 mg филмирани таблетки
поворцитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 75 mg поворцитиниб (като фосфат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2067/001 28 филмирани таблетки
EU/1/26/2067/002 98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

povofortay 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Povofortay 75 mg таблетки
поворцитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Incyte (като лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Povofortay 45 mg филмирани таблетки
Povofortay 75 mg филмирани таблетки
поворцитиниб (povorcitinib)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Povofortay и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Povofortay
3. Как да приемате Povofortay
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Povofortay
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Povofortay и за какво се използва

Какво представлява Povofortay
Povofortay съдържа активното вещество поворцитиниб, което принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназа, които помагат за намаляване на възпалението.

Povofortay се използва за лечение на заболяване, наречено гноен хидраденит, наричано понякога и инверсно акне. Прилага се при възрастни, чието състояние не се е подобрило достатъчно с други лекарства, известни като анти-TNF средства, или които не могат да бъдат лекувани с тези лекарства.

Гнойният хидраденит е продължително възпалително кожно заболяване, което причинява болезнени лезии, включващи:
- възли (бучки)
- абсцеси (изпълнени с течност цирей)
- фистулни ходове (канали под кожата, образувани при свързване на бучките или циреите), от които може да изтича течност (секрет), която може да има неприятна миризма или да причинява сърбеж.

Той засяга най-често определени зони на кожата, като например зоната под гърдите, подмишниците, вътрешната част на бедрата, слабините и седалището. В засегнатите зони може да се образуват белези.

Активното вещество в Povofortay, поворцитиниб, действа чрез намаляване на активността на ензим (белтък) в организма, наречен „JAK1“ (Янус киназа 1), който участва във възпалението.

Като намалява активността на този ензим, поворцитиниб помага за намаляване на лезиите и болката, причинени от гноен хидраденит.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Povofortay

Не приемайте Povofortay
- ако сте алергични към поворцитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате активна сериозна инфекция, включително туберкулоза
- ако сте бременна или кърмите

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Povofortay, ако:
- сте на възраст над 65 години. Пациентите на възраст на и над 65 години може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечни проблеми, включително сърдечен инфаркт, и някои видове рак. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Povofortay е подходящ за Вас.
- имате инфекция или често получавате инфекции. Кажете на Вашия лекар, ако получите симптоми на инфекция, като например повишена температура, рани, които се различават от обичайните за гнойния хидраденит, усещане за по-голяма умора от обикновено или проблеми със зъбите. Povofortay може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекциите, може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи вероятността от поява на нова такава. Ако имате диабет или сте на възраст над 65 години, при Вас може да има повишена вероятност от поява на инфекции.
- имате или сте имали туберкулоза, или сте били в тесен контакт с човек с туберкулоза. Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза преди началото на лечението с Povofortay и може да Ви изследва отново по време на лечението. Кажете на Вашия лекар, ако развиете упорита кашлица или повишена температура, нощно изпотяване и загуба на тегло по време на лечението с Povofortay, тъй като това може да са признаци на туберкулоза.
- сте имали херпес зостер инфекция, тъй като Povofortay може да доведе до повторната ѝ поява. Кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури, тъй като това може да са признаци на херпес зостер.
- имате или сте имали хепатит B или C
- наскоро сте си правили или планирате да си направите ваксинация. Това е така, защото определени ваксини, известни като живи ваксини, не се препоръчват по време на употребата на Povofortay.
- имате или сте имали рак в миналото, пушите или сте пушили в миналото. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Povofortay е подходящ за Вас.
- При пациенти, приемащи Povofortay, е наблюдаван немеланомен рак на кожата. Вашият лекар може да препоръча да Ви се правят редовни прегледи на кожата, докато приемате Povofortay. Кажете на Вашия лекар, ако по време на или след лечението се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид.
- имате или сте имали сърдечни проблеми. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Povofortay е подходящ за Вас.
- сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия), или имате повишен риск от развиване на такива (например: ако наскоро сте претърпели голяма операция, ако използвате хормонална контрацепция или хормонозаместителна терапия, или ако при Вас или Ваши близки роднини е установено нарушение на кръвосъсирването). Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Povofortay е подходящ за Вас. Кажете на Вашия лекар, ако получите подуване на крака или ръката, болка в крака или болезненост при допир, или зачервяване или промяна на цвета на крака или ръката, болка в гърдите или болка в горната част на гърба, задух или затруднено дишане, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вените.

Кръвни изследвания
Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди или по време на лечението с Povofortay и може да коригира лечението Ви, ако е необходимо.

Деца и юноши
Не давайте Povofortay на деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като той не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Povofortay
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, тъй като някои лекарства могат да намалят ефективността на Povofortay или да повишат риска от поява на нежелани реакции. Много е важно да говорите с Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:
- кларитромицин, рифампицин или еритромицин: лекарства за лечение на бактериални инфекции
- итраконазол, кетоконазол, позаконазол, вориконазол или флуконазол: лекарства за лечение на гъбични инфекции
- ценобамат, фенобарбитал, фенитоин или примидон: лекарства за лечение на гърчове
- метамизол: лекарство за лечение на болка
- циклоспорин, биологични имуномодулатори или други системни инхибитори на Янус киназа, които влияят на имунната Ви система

Бременност, кърмене и фертилитет
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Контрацепция (предпазване от забременяване) при жени
Ако можете да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция (предпазване от забременяване) по време на лечението с Povofortay и в продължение на най-малко 4 седмици след последната Ви доза. Вашият лекар може да Ви посъветва относно подходящите методи за контрацепция.

Бременност
Не използвайте Povofortay, ако сте бременна, тъй като може да навреди на неродените бебе. Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забременеете или мислите, че сте забременяла по време на лечението.

Кърмене
Не използвайте Povofortay, докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата или дали оказва влияние върху кърмачето.

Фертилитет
Ефектът на поворцитиниб върху фертилитета при хора не е проучван. Проучвания при животни предполагат, че Povofortay би могъл да причини временни проблеми с фертилитета при жени, които могат да забременеят. Този ефект е обратим след спиране на лечението.

Шофиране и работа с машини
Не се очаква Povofortay да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

Povofortay съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Povofortay

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза
Препоръчителната доза Povofortay е 45 mg или 75 mg веднъж дневно. Вашият лекар ще реши коя доза е подходяща за Вас въз основа на Вашето състояние и Вашата медицинска анамнеза. Въз основа на Вашия отговор лекарят може да препоръча допълнителни корекции на дозата.

Гълтайте таблетката цяла, със или без храна. Не разтрошавайте, не разрязвайте и не дъвчете таблетката.

Вашият лекар ще реши колко дълго трябва да приемате Povofortay.

Ако състоянието Ви не се е подобрило след 12 седмици лечение, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Povofortay
Говорете с Вашия лекар възможно най-скоро.

Ако сте пропуснали да приемете Povofortay
- Приемете пропуснатата доза веднага щом се сетите, ако до следващата Ви доза остават 12 часа или повече.
- Ако до следващата Ви доза остават по-малко от 12 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата доза както обикновено в предвиденото време.
- Не приемайте двойна доза, за да компенсирате забравената таблетка.

Ако сте спрели приема на Povofortay
Не спирайте приема на Povofortay, без първо да говорите с Вашия лекар. Ако спрете лечението, симптомите на гноен хидраденит може да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)
- инфекции на горните дихателни пътища (носа и гърлото)
- акне

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- възпаление на космените фоликули (фоликулит)
- инфекция на пикочните пътища
- високи нива на мазнини в кръвта (холестерол), установени чрез кръвно изследване
- главоболие
- повишено ниво на креатинфосфокиназа (CPK) в кръвта (ензим, който се отделя в кръвта при увреждане на мускулите)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- херпес зостер (болезнен обрив с мехури в една част на тялото)
- нисък брой на белите кръвни клетки, установен при кръвни изследвания

- нисък брой на тромбоцитите, установен при кръвно изследване
- повишени чернодробни ензими, установени при кръвни изследвания (повишени ALT и AST)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Povofortay

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената кутия след „EXP/Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Povofortay
Активно вещество: поворцитиниб.

Povofortay 45 mg таблетки
- Всяка таблетка съдържа поворцитинибов фосфат, еквивалентен на 45 mg поворцитиниб.
- Други съставки:
  - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип A), хипромелоза и магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Povofortay съдържа натрий“)
  - Филмово покритие: хипромелоза (E464), коповидон (E1208), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), средноверижни триглицериди, железен оксид, червен (E172), железен оксид, жълт (E172)

Povofortay 75 mg таблетки
- Всяка таблетка съдържа поворцитинибов фосфат, еквивалентен на 75 mg поворцитиниб.
- Други съставки:
  - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип A), хипромелоза, магнезиев стеарат (вижте точка 2 „Povofortay съдържа натрий“)
  - Филмово покритие: хипромелоза (E464), коповидон (E1208), титанов диоксид (E171), макрогол (E1521), средноверижни триглицериди, брилянтно синьо FCF (E133) и железен оксид, червен (E172)

Как изглежда Povofortay и какво съдържа опаковката
Povofortay 45 mg филмирани таблетки са светлорозови до розови овални таблетки с размери приблизително 16 mm x 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „INCY“ от едната страна и „45“ от другата.

Povofortay 75 mg филмирани таблетки са светлолилави до лилави овални таблетки с размери приблизително 16 mm x 8 mm, с вдлъбнато релефно означение „INCY“ от едната страна и „75“ от другата.

Таблетките се предлагат в PVC-PCTFE/алуминиеви блистери. Всяка картонена кутия съдържа 28 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.