PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Povofortay 45 mg potahované tablety
Povofortay 75 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Povofortay 45 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu).

Povofortay 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Povofortay 45 mg potahované tablety

Světle růžové až růžové, oválné tablety o velikosti přibližně 16 mm x 8 mm s vyraženým „INCY“ na jedné a „45“ na druhé straně.

Povofortay 75 mg potahované tablety

Světle fialové až fialové, oválné tablety o velikosti přibližně 16 mm x 8 mm s vyraženým nápisem „INCY“ na jedné a „75“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Povofortay je indikován k léčbě aktivní středně těžkého až těžkého onemocnění hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých s nedostatečnou odpovědí na léčbu anti-TNF, nebo těch, kteří léčbu anti-TNF nesnášejí, případně je u nich tato léčba kontraindikována.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi v oblasti diagnostiky a léčby onemocnění hidradenitis suppurativa.

Dávkování

Dávka činí 45 mg nebo 75 mg jednou denně v závislosti na individuálních charakteristikách pacienta:

- U pacientů se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (VTE), závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit se doporučuje dávka 45 mg jednou denně (viz bod 4.4).
- U pacientů s vysokou zátěží onemocněním, u nichž nehrozí zvýšené riziko VTE, MACE a malignity, může být vhodná dávka 75 mg jednou denně (viz bod 4.4).
- Dávka 75 mg jednou denně může být vhodná rovněž u pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 45 mg jednou denně.
- Má být použita nejnižší účinná dávka k udržení odpovědi.

U pacientů, u nichž se po 12 týdnech léčby neprokázal žádný léčebný přínos, je třeba zvážit přerušení léčby. U pacientů, u nichž bylo ve 12. týdnu dosaženo počáteční částečné odpovědi, může pokračování k léčbě vést k dalšímu zlepšení.

Při indikaci opakované léčby povorcitinibem je třeba dodržet výše uvedené pokyny týkající se dávky a délky léčby.

Zahájení léčby
Léčba povorcitinibem nemá být zahájena u pacientů s počtem trombocytů < 50×10^9/l, absolutním počtem neutrofilů (ANC) < $1\times 10^3/mm^3$ nebo s hodnotou hemoglobinu < 8 g/dl (viz bod 4.4).

Laboratorní monitorování

Pokyny pro laboratorní monitorování a zahájení či přerušení léčby jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1: Laboratorní vyšetření a pokyny pro monitorování

Laboratorní vyšetření	**Postup**	**Pokyny k monitorování**
Kompletní krevní obraz včetně počtu trombocytů, hodnoty hemoglobinu (Hb) a absolutního počtu neutrofilů (ANC)	Léčba má být přerušena, pokud je počet trombocytů < 50×10^9/l. Léčbu lze obnovit, jakmile se počet trombocytů vrátí nad tuto hodnotu.	Před zahájením léčby a následně podle individuálního postupu u pacienta.
	Léčba má být přerušena, pokud je hodnota Hb < 8 g/dl. Léčbu lze obnovit, jakmile se hladina Hb vrátí nad tuto hodnotu.	
	Léčba má být přerušena, pokud je počet neutrofilů (ANC) < $1\times 10^3/mm^3$. Léčbu lze obnovit, jakmile se počet neutrofilů vrátí nad tuto hodnotu.	
Lipidy	Pacienty je třeba monitorovat v souladu s klinickými doporučeními pro hyperlipidemii.	

Přerušení léčby
Pokud se u pacienta objeví závažná infekce, má být léčba přerušena, dokud nebude infekce pod kontrolou (viz bod 4.4).

V případě léčby laboratorních abnormalit popsaných v tabulce 1 může být nutné přerušit podávání přípravku.

Vynechání dávky
Pacienti mají být poučeni, aby při vynechání dávky tuto dávku užili co nejdříve, s výjimkou případu, kdy do podání další dávky zbývá méně než 12 hodin; v takovém případě pacient vynechanou dávku užít nemá. Poté má v užívání pokračovat podle stanoveného harmonogramu.

Interakce
U pacientů dlouhodobě léčených silnými systémovými inhibitory CYP3A4 se doporučuje dávka 45 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Současné podávání povorcitinibu s dlouhodobým užíváním silných systémových induktorů CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti
U pacientů ve věku 65 let a starších je doporučená dávka 45 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění (ESRD), není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). U pacientů se těžkou (Child-Pugh C) poruchou funkce jater je maximální doporučená dávka 45 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Použití povorcitinibu u dětí mladších 12 let k léčbě onemocnění hidradenitis suppurativa není relevantní.

Bezpečnost a účinnost povorcitinibu u dětí a dospívajících ve věku od 12 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety je třeba polykat celé a nesmí se dělit, drtit ani žvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Aktivní závažné systémové infekce, včetně aktivní tuberkulózy (TBC) (viz bod 4.4).
Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U následujících skupin pacientů má být povorcitinib použit pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy:
- osoby ve věku 65 let a starší,
- pacienti s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory (např. současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci),
- pacienti s rizikovými faktory pro vznik malignit (např. současná malignita nebo anamnéza malignity).

Závažné infekce

U pacientů léčených povorcitinibem byly hlášeny infekce, včetně závažných infekcí (viz bod 4.8).

Vzhledem k vyšší incidenci výskytu infekcí u starších osob a u diabetiků obecně je třeba při léčbě starších pacientů a pacientů s diabetem mellitem postupovat obezřetně. U pacientů ve věku 65 let a starších má být povorcitinib používán pouze v případě, že nejsou k dispozici žádné jiné léčebné alternativy (viz bod 4.2).

Léčba povorcitinibem nesmí být zahájena u pacientů s aktivní závažnou infekcí (viz bod 4.3).

U následujících pacientů je třeba před zahájením léčby povorcitinibem zvážit rizika a přínosy léčby:
- u pacientů s chronickými nebo rekurentními infekcemi,
- u pacientů, kteří byli vystaveni tuberkulóze (TBC),
- u pacientů s anamnézou závažné nebo oportunní infekce,
- u pacientů, kteří pobývali nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem TBC nebo endemických mykóz, nebo
- u pacientů se základními onemocněními, která mohou způsobit jejich predispozici k infekci.

Během léčby povorcitinibem i po ní má být u pacientů pečlivě sledován výskyt známek a příznaků infekce. U pacienta, u kterého se během léčby rozvine nová infekce, má být provedeno okamžité a kompletní diagnostické vyšetření a má být zahájena odpovídající antimikrobiální léčba. Pacient má být pečlivě sledován a pokud nereaguje na standardní léčbu, má být léčba povorcitinibem přerušena. Léčbu povorcitinibem lze obnovit, jakmile bude infekce pod kontrolou.

Tuberkulóza
Před zahájením léčby povorcitinibem má být u pacientů proveden screening na tuberkulózu. Povorcitinib nesmí být podáván pacientům s aktivní tuberkulózou (viz bod 4.3). U pacientů s dosud neléčenou latentní tuberkulózou nebo u pacientů s rizikovými faktory pro infekci tuberkulózy je třeba před zahájením léčby povorcitinibem zvážit antituberkulózní léčbu. Pacienti mají být sledováni z hlediska výskytu známek a příznaků tuberkulózy.

Reaktivace virové infekce
V klinických hodnoceních byla hlášena reaktivace virových infekcí, včetně případů reaktivace herpetického viru (např. *herpes zoster virus*) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta rozvine herpes zoster, je třeba zvážit přerušení léčby, dokud epizoda nepomine.

Před zahájením a v průběhu léčby povorcitinibem má být v souladu s klinickými doporučeními proveden screening na virovou hepatitidu a sledování její reaktivace. Pacienti s prokázanou infekcí virem hepatitidy B nebo C byli z klinických hodnocení povorcitinibu vyloučeni. Při známkách reaktivace je nutná konzultace hepatologa.

Malignity

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně povorcitinibu, byly hlášeny malignity.

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii s tofacitinibem (jiným perorálním inhibitorem JAK) s byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, pozorována vyšší míra malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního nádoru (NMSC) při podávání tofacitinibu než při podávání inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF).

U pacientů starších 65 let, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, nebo pacientů s dalšími rizikovými faktory pro vznik malignit (např. současná malignita nebo anamnéza malignity) má být povorcitinib používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

Nemelanomová nádorová onemocnění kůže (NMSC)
U pacientů léčených povorcitinibem byly hlášeny případy NMSC. U všech pacientů, zejména u těch, kteří mají zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění kůže, se doporučuje provádět pravidelné vyšetření kůže.

Žilní tromboembolie (VTE)

U pacientů užívajících povorcitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

Ve velké randomizované klinické studii tofacitinibu (dalšího inhibitoru JAK) kontrolované léčivou látkou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, při podávání tofacitinibu pozorována vyšší míra VTE závislý na dávce, včetně DVT a PE než při podávání inhibitorů TNF.

U pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory nebo rizikovými faktory pro vznik malignit (viz také bod 4.4, „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody“ a „Malignity“) má být povorcitinib používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

U pacientů se známými rizikovými faktory VTE, které nejsou kardiovaskulárními rizikovými faktory ani rizikovými faktory pro vznik malignit, má být povorcitinib používán s obezřetností. Mezi rizikové faktory VTE, které nejsou kardiovaskulárními rizikovými faktory ani rizikovými faktory pro vznik malignit, patří předchozí VTE, rozsáhlý chirurgický výkon, který pacienti podstoupili, imobilizace, užívání kombinovaných hormonálních antikoncepčních přípravků nebo hormonální substituční terapie a dědičná porucha srážlivosti krve.

Během léčby povorcitinibem má být pravidelně prováděno hodnocení pacienta, které umožní posoudit změny rizika VTE.

Pacienti se známkami a příznaky VTE musí být neprodleně vyšetřeni a u pacientů s podezřením na VTE je třeba léčbu povorcitinibem přerušit bez ohledu na podávanou dávku.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

U pacientů užívajících povorcitinib byly pozorovány závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE).

Ve velké randomizované aktivně kontrolované klinické studii s tofacitinibem (jiným inhibitorem JAK) byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, při podávání tofacitinibu pozorována vyšší míra výskytu MACE, definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, než při podávání inhibitorů TNF.

Proto má být povorcitinib u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou současnými nebo bývalými dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo s jinými kardiovaskulárními rizikovými faktory používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

Hematologické abnormality

V klinických studiích povorcitinibu byly hlášeny počty trombocytů < 50×10^9/l, počty neutrofilů (ANC) < $1\times 10^3/mm^3$ a hodnoty hemoglobinu < 8 g/dl. U pacientů s počtem trombocytů < 50×10^9/l, počtem neutrofilů (ANC) < $1\times 10^3/mm^3$ nebo hodnotami hemoglobinu < 8 g/dl nemá být léčba zahájena nebo má být přerušena (viz bod 4.2). Před zahájením léčby a následně podle individuálního postupu u pacienta je třeba monitorovat kompletní krevní obraz (viz bod 4.2).

Lipidy

U pacientů léčených povorcitinibem bylo hlášeno zvýšení parametrů krevních lipidů závislé na dávce ve srovnání s placebem. Pacienti s abnormálními hodnotami lipidových parametrů mají být dále sledováni a léčeni v souladu s klinickými doporučeními (viz bod 4.2). Vliv tohoto zvýšení lipidových parametrů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven.

Očkování

Nejsou k dispozici žádné údaje o reakci na očkování u pacientů užívajících povorcitinib. Během léčby nebo bezprostředně před ní je třeba se vyvarovat použití živých atenuovaných vakcín. Před zahájením léčby tímto léčivým přípravkem se doporučuje, aby pacienti měli aktualizována všechna očkování v souladu s aktuálními doporučeními týkajícími se imunizace, včetně preventivního očkování proti herpes zoster.

Použití u pacientů ve věku 65 let a starších

Vzhledem ke zvýšenému riziku MACE, malignit, závažných infekcí a úmrtí z jakýchkoli příčin u pacientů ve věku 65 let a starších, které bylo zjištěno ve rozsáhlé randomizované studii tofacitinibu (dalšího inhibitoru JAK), má být povorcitinib u těchto pacientů používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy.

Imunosupresiva

Kombinace s biologickými imunomodulátory, silnými imunosupresivy, jako je cyklosporin, nebo jinými inhibitory Janusových kináz (JAK) nebyly hodnoceny. Jejich souběžné užívání s povorcitinibem se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

Kombinace se silnými induktory CYP3A4

Současné podávání povorcitinibu s dlouhodobým užíváním silných systémových induktorů CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Možnost ovlivnění farmakokinetiky povorcitinibu jinými léčivými přípravky

Povorcitinib je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Plazmatické koncentrace povorcitinibu proto mohou být ovlivněny léčivými přípravky, které silně inhibují nebo indukují CYP3A4.

Souběžné podávání se silnými systémovými inhibitory CYP3A4
Při souběžném podávání silných systémových inhibitorů CYP3A4 (jako jsou klarithromycin, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol) se expozice povorcitinibu zvyšuje. V klinickém hodnocení vedlo souběžné podávání povorcitinibu a itrakonazolu k 83% zvýšení $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu, bez klinicky významného vlivu na C_{max} povorcitinibu. U pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu silnými systémovými inhibitory CYP3A4 se doporučuje dávka 45 mg jednou denně (viz bod 4.2).

Souběžné podávání se středně silnými systémovými inhibitory CYP3A4
Při souběžném podávání středně silných systémových inhibitorů CYP3A4 (jako jsou erythromycin a flukonazol) se expozice povorcitinibu zvyšuje. Na základě farmakokinetického modelování

založeného na fyziologických vlastnostech (PBPK) se předpokládá, že tyto inhibitory zvyšují hodnotu $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu bez klinicky významného vlivu na hodnotu C_{max} povorcitinibu. U pacientů užívajících středně silné systémové inhibitory CYP3A4 není nutná úprava dávky povorcitinibu.

Souběžné podávání se silnými systémovými induktory CYP3A4
Při souběžném podávání silných systémových induktorů CYP3A4 (jako je rifampicin a fenytoin) se expozice povorcitinibu snižuje, což může vést ke snížení léčebného účinku povorcitinibu. V klinické studii vedlo souběžné podávání povorcitinibu a rifampicinu ke snížení C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu o přibližně o 46 %, resp. o 80 %. Souběžné podávání povorcitinibu a dlouhodobě užívaných silných systémových induktorů CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Souběžné podávání se středně silnými systémovými induktory CYP3A4
Je-li povorcitinib podáván souběžně se středně silnými systémovými induktory CYP3A4 (jako jsou cenobamát, metamizol, fenobarbital a primidon), může se expozice povorcitinibu snížit, což může vést ke snížení léčebného účinku povorcitinibu. PBPK model předpokládá, že souběžné podávání povorcitinibu po několika dávkách efavirenzu (středně silného induktoru CYP3A4) vede ke snížení C_{max} a AUC povorcitinibu přibližně o 15 %, resp. 58 %. U pacientů, u nichž je povorcitinib podáván souběžně se středně silnými systémovými induktory CYP3A4, je třeba sledovat změny v aktivitě onemocnění.

Možný vliv povorcitinibu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Povorcitinib nezpůsobil klinicky významné změny expozice perorálním antikoncepčním přípravkům (např. levonorgestrelu a ethinylestradiolu) ani substrátů efluxního transportéru BCRP (např. rosuvastatinu) či renálních transportérů OCT2/MATE1/MATE2-K (např. metforminu).

In vitro se povorcitinib je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp). Souběžné podávání digoxinu (citlivého substrátu P-gp) s jednorázovou dávkou povorcitinibu 75 mg zvýšilo AUC_{0-t} a C_{max} digoxinu o přibližně o 26 %, resp. o 38 % ve srovnání s podáním samotného digoxinu. Při souběžném podávání povorcitinibu s digoxinem je třeba postupovat obezřetně. Účinek povorcitinibu na farmakokinetiku jiných substrátů P-gp nebyl hodnocen. Je třeba postupovat opatrně, protože se mohou zvýšit hladiny substrátů P-gp s úzkým terapeutickým indexem, jako je například dabigatran.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby povorcitinibem a ještě nejméně 4 týdny po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Podávání Povofortay se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Těhotenství

Údaje o podávání povorcitinibu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Povofortay je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se povorcitinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje ze studií na zvířatech naznačují, že v období kojení může docházet k expozici povorcitinibu (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence / děti nelze vyloučit. Podávání přípravku Povofortay je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinek povorcitinibu na fertilitu u člověka nebyl zkoumán. Ve studiích na potkanech neměl povorcitinib žádný vliv na fertilitu samců, u samic však vyvolal reverzibilní účinky (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Povofortay nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích (14,0 %) a akné (11,1 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky povorcitinibu vycházejí ze zkušeností z klinických hodnocení (tabulka 2). Frekvence nežádoucích účinků je definována s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); a méně časté (≥ 1/1,000 až < 1/100).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Infekce horních cest dýchacích[a]
	Časté	Folikulitida, Infekční onemocnění močových cest
	Méně časté	Herpes zoster[b]
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Neutropenie, Trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperlipidemie[c]
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Akné[d]
Vyšetření	Časté	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi
	Méně časté	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy na > 3× ULN[e], Aspartátaminotransferáza zvýšená na > 3× ULN[e]

[a] Zahrnuje infekci horních cest dýchacích, virovou infekci horních cest dýchacích, nazofaryngitidu, infekce dýchacích cest a orofaryngeální bolest.
[b] Zahrnuje herpes zoster a herpes zoster ophthalmicus. Viz níže v části „*Infekce*“
[c] Zahrnuje hyperlipidemii, dyslipidemii a hypercholesterolemii.
[d] Zahrnuje akné, akneiformní dermatitidu a cystické akné.
[e] Zahrnuje změny zjištěné během laboratorního sledování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů byly infekce hlášeny u 28,2 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg, u 35 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 75 mg a u 24,9 % pacientů léčených placebem. Většina infekcí byla nezávažná, lehká až středně závažná a nevedla k přerušení léčby povorcitinibem. Incidence pacientů hlásících nežádoucí účinky souvisejících s infekcí ve skupinách s dávkami 45 mg a 75 mg ve srovnání s placebem byl následující: infekce horních cest dýchacích (13,3 % a 14,7 % vs. 10,1 %), folikulitida (1,2 % a 3,7 % vs. i 1 %), infekce močových cest (3,4 % a 2,2 % vs. 1,5 %), herpes zoster (0,5 %

a 0,7 % vs. 0 %). Během celkové doby léčby trvající až 54 týdnů byly infekce hlášeny u 49,2 % pacientů (65,2 na 100 pacientoroků) léčených povorcitinibem v dávce 45 mg a u 55,1 % pacientů (71,9 na 100 pacientoroků) léčených povorcitinibem v dávce 75 mg.

V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) zahrnovala většina případů onemocnění herpes zoster jediný dermatom a jednalo se o nezávažné případy s lehkou až střední závažností, které nevedly k přerušení léčby povorcitinibem. Po dobu až 12 týdnů činila incidence onemocnění herpes zoster u pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg 2,2 na 100 pacientoroků, u pacientů léčených dávkou 75 mg 3,3 na 100 pacientoroků a u pacientů léčených placebem 0 na 100 pacientoroků. Během celkové doby léčby trvající až 54 týdnů byla incidence onemocnění herpes zoster u pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg 2,5 na 100 pacientoroků a u pacientů léčených dávkou 75 mg 2,6 na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů činila incidence závažných infekcí u pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg 0 na 100 pacientoroků, u pacientů léčených dávkou 75 mg 2,2 na 100 pacientoroků a u pacientů léčených placebem 6,6 na 100 pacientoroků. Během celkové doby léčby trvající až 54 týdnů byla incidence závažných infekcí u pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg 1,1 na 100 pacientoroků a u pacientů léčených dávkou 75 mg 2,6 na 100 pacientoroků.

Zvýšení hladiny CPK
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů byla zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (CPK) hlášena u 3,2 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg, u 2,7 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 75 mg a u 0,7 % pacientů léčených placebem. Většina zvýšení byla přechodná a žádné z nich nevedlo k přerušení léčby.

Zvýšení hladin lipidů
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů došlo ve srovnání s placebem ke zvýšení hladin cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-c), celkového cholesterolu a cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-c) v závislosti na dávce. Zvýšení bylo pozorováno do 6 týdnů a poté zůstávalo stabilní až do 54. týdne. U pacientů léčených povorcitinibem nedošlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k žádné významné změně poměru HDL/LDL ani hladin triacylglycerolů. Případy související s hyperlipidemií se vyskytly u 2,7 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg, u 2,0 % pacientů léčených dávkou 75 mg a u 2,2 % pacientů, kteří dostávali placebo; žádný z těchto případů nevedl k přerušení léčby (viz bod 4.4).

Neutropenie
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů se vyskytla neutropenie u 0,2 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 75 mg a u 0,0 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg nebo placebem. Změny počtu neutrofilů související s dávkou byly přechodné a byly pozorovány během prvních 3 týdnů; poté se počet neutrofilů vrátil k výchozí hodnotě i přes pokračující léčbu. Nebyla zjištěna žádná jasná souvislost mezi neutropenií a výskytem těžkých infekcí.

Trombocytopenie
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů se vyskytla trombocytopenie u 1,0 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 75 mg a u 0,0 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg nebo placebem. Změny počtu trombocytů související s dávkou byly přechodné a byly pozorovány během prvních 3 týdnů; poté se počet trombocytů vrátil k výchozí hodnotě i přes pokračující léčbu.

Zvýšené hodnoty aminotransferázy
V placebem kontrolovaných klinických studiích (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajících až 12 týdnů se vyskytly případy zvýšených hodnot ALT (> 3× ULN) u 0,7 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 75 mg, u 0,2 % pacientů léčených povorcitinibem v dávce 45 mg a u 0,0 % pacientů léčených

placebem. Zvýšené hodnoty AST (> 3× ULN) se vyskytly u 0,5 % pacientů léčených povorcitinibem v dívce 75 mg nebo 45 mg a u 0,2 % pacientů léčených placebem. Většina zvýšení byla přechodná.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byl povorcitinib podáván v jednorázových perorálních dávkách až do výše 450 mg jednou denně (což představuje šestinásobek doporučené dávky pro člověka, tj. 75 mg jednou denně) a v opakovaných perorálních dávkách až do výše 120 mg jednou denně po dobu 10 dnů. Nežádoucí účinky byly srovnatelné s účinky pozorovanými při nižších dávkách a nebyly zjištěny žádné specifické toxické účinky. Farmakokinetické údaje u zdravých dospělých účastníků naznačují, že lze očekávat vyloučení více než 90 % podané dávky do 450 mg po 5 dnech.

V případě předávkování se doporučuje u pacienta sledovat výskyt jakýchkoli známek a příznaků nežádoucích účinků (viz bod 4.8) a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory Janus kináz (JAK), ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Povorcitinib je inhibitor Janus kinázy (JAK) 1. JAK1 patří do skupiny intracelulárních enzymů JAK, do které patří také JAK2, JAK3 a tyrozinkináza 2 (TYK2). JAK přenášejí signály vznikající při interakcích receptorů cytokinů nebo růstových faktorů na buněčné membráně. V rámci této signální dráhy JAK fosforylují a aktivují signální transduktory a aktivátory transkripce (STAT), které modulují genovou expresi. To ovlivňuje buněčné procesy související s funkcí imunitních buněk a hematopoézou v závislosti na konkrétních zapojených izoformách JAK. Povorcitinib moduluje signální dráhu JAK1 a zabraňuje fosforylaci a aktivaci souvisejících STAT.
Inhibicí aktivace imunitních buněk cytokiny závislými na JAK1 (jako jsou IL-6, IL-2, IL-22) tlumí povorcitinib kožní a systémový zánět související s onemocněním hidradenitis suppurativa.

Farmakodynamické účinky

Inhibice fosforylace STAT3 vyvolané IL-6
U zdravých dobrovolníků vedlo perorální podání povorcitinibu k dávkově závislé inhibici pSTAT3 indukované IL-6, což je farmakodynamický marker signalizace JAK1. Maximální inhibice byla pozorována mezi 1 a 6 hodinami po podání.

Vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP)
U povorcitinibu bylo již při první studijní návštěvě (3. týden) pozorováno snížení hladiny sérového hsCRP, zánětlivého markeru indukovaného především signální dráhou IL-6 prostřednictvím signální dráhy JAK1, oproti výchozí hodnotě.

Elektrofyziologické vyšetření srdce
V rámci důkladné QT studie kontrolované placebem a aktivní kontrolou byl hodnocen potenciál povorcitinibu k prodloužení QT intervalu u zdravých subjektů, kteří obdrželi jednorázovou dávku 450 mg povorcitinibu. Nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na QTc interval.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost povorcitinibu byly hodnoceny u 1 227 dospělých pacientů se středně těžkým až těžkým onemocněním hidradenitis suppurativa (HS) ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III, STOP-HS1 a STOP-HS2. Pacienti měli diagnózu HS (Hurleyho stadium II nebo III) po dobu nejméně 3 měsíců a na počátku studie museli mít alespoň 5 zánětlivých lézí (tj. počet abscesů plus počet zánětlivých uzlin) postihujících alespoň 2 anatomické oblasti. Pacienti měli v anamnéze nedostatečnou odpověď na 3měsíční nebo delší léčebný cyklus jednou nebo více konvenčními systémovými terapiemi (perorální antibiotika nebo biologické léčivé přípravky) HS, nebo prokázali intoleranci konvenční systémové terapie HS, případně měli kontraindikaci k jejímu použití. Všichni pacienti obdrželi předchozí systémovou léčbu, přičemž 96 % z nich bylo předtím léčeno perorálními antibiotiky a 37 % obdrželo předchozí biologickou léčbu (převážně adalimumabem). Souhrnnou populaci pacientů po léčbě anti-TNF tvořilo celkem 330 pacientů definovaných jako pacienti s anamnézou nedostatečné odpovědi na 3měsíční nebo delší léčebný cyklus s jedním nebo více biologickými anti-TNF přípravky k léčbě HS, nebo pacienti, u nichž byla prokázána intolerance biologického anti-TNF přípravku k léčbě HS, případně u kterých existovala kontraindikace k jeho použití.

V klinických hodnoceních STOP-HS1 a STOP-HS2 byli pacienti randomizováni v poměru 1:1:1 k podávání povorcitinibu v dávce 45 mg jednou denně po dobu 54 týdnů, povorcitinibu v dávce 75 mg jednou denně po dobu 54 týdnů, nebo placeba jednou denně až do 12. týdne, načež následovalo podávání povorcitinibu v dávce 45 mg jednou denně nebo povorcitinibu v dávce 75 mg jednou denně až do 54. týdne. Za účelem vyhodnocení použití povorcitinibu jako monoterapie nebylo během placebem kontrolovaného období povoleno souběžné systémově podávaných antibiotik k léčbě onemocnění hidradenitis suppurativa, s výjimkou záchranné léčby (tito pacienti byli zařazeni do skupiny nereagující na léčbu).

Primárním cílovým parametrem v obou klinických studiích byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli u onemocnění hidradenitis suppurativa klinické odpovědi 50 (HiSCR50), tedy alespoň 50% snížení celkového počtu abscesů a zánětlivých uzlin bez nárůstu počtu abscesů nebo píštělí ve srovnání s výchozí hodnotou. Hlavními sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli hodnoty HiSCR75, podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu dosáhli skóre NRS30 pro bolest kůže u pacientů s výchozím skóre na numerické škále hodnocení bolesti kůže (NRS) ≥ 3, a podíl pacientů se vzplanutím do 12. týdne.

Předem plánované analýzy poskytují údaje o indikované populaci po léčbě anti-TNF. Klinické hodnocení STOP-HS1 hodnotilo 608 pacientů a STOP-HS2 619 pacientů, z nichž 154 pacientů (25,3 %), resp. 176 pacientů (28,4 %), představovalo populaci po léčbě anti-TNF. Výchozí charakteristiky této skupiny byly v obou klinických hodnoceních konzistentní a odrážely populaci se středně těžkou až těžkou formou HS. Ve sdružen populaci pacientů po léčbě anti-TNF byl nejčastěji podávanou předchozí biologickou léčbou adalimumab a 87,6 % pacientů podstoupilo předchozí perorální antibiotickou léčbu. Průměrná doba trvání onemocnění u pacientů činila 12,3 roku. Podíl pacientů ve stadiu II a III podle Hurleyho klasifikace činil 52 % (48,7 % ve STOP-HS1 a 55,1 % ve STOP-HS2), resp. 48 % (51,3 % ve STOP-HS1 a 44,9 % ve STOP-HS2). Průměrný počet abscesů a zánětlivých uzlin (AN) činil 14,4 a průměrný počet píštělí byl 3,7. Průměrné skóre NRS bolesti kůže bylo 6,0. Celkem 63 % pacientů tvořily ženy a průměrný věk všech pacientů byl 38,6 let. Celkem 73 % pacientů bylo bílé pleti a 14 % tvořili černoši nebo Afroameričané. Většina pacientů byli současní (45,5 %) nebo bývalí (17,9 %) kuřáci s BMI ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Klinická odpověď u populace pacientů po léčbě anti-TNF
Léčba povorcitinibem vedla ve 12. týdnu ke zlepšení aktivity onemocnění ve srovnání s placebem (tabulka 3). Ve sdružené populaci pacientů po léčbě anti-TNF byl podíl pacientů, kteří ve 12. týdnu

dosáhli HiSCR50, vyšší ve skupinách s povorcitinibem v dávkách 45 a 75 mg než ve skupině s placebem (tabulka 3). Klinické odpovědi přetrvávaly až do 54. týdne.

Tabulka 3: Odpověď ve studiích STOP-HS1 a STOP-HS2 ve 12. týdnu (populace ITT po léčbě anti-TNF)

	Sdružen údaje (STOP-HS1 a STOP-HS2)		
	placebo jednou denně (n = 98)	**povorcitinib 45 mg jednou denně (n = 118)**	**povorcitinib 75 mg jednou denně (n= 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Rozdíl v míře odpovědi (95% CI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Rozdíl v míře odpovědi (95% CI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Skóre bolesti kůže NRS30[d,f], n (%) Rozdíl v míře odpovědi (95 % CI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (–3,6; 19,9)
Vzplanutí[e,f], n (%) Rozdíl v míře odpovědi (95 % CI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4; −6,3)

[a] Hodnota HiSCR50 byla definována jako pokles počtu AN o nejméně 50 % oproti výchozí hodnotě bez nárůstu počtu abscesů nebo píštělí.

[b] Nominální 95% intervaly spolehlivosti CI.

[c] Hodnota HiSCR75 byla definována jako pokles počtu AN o nejméně 75 % oproti výchozí hodnotě bez nárůstu počtu abscesů nebo píštělí.

[d] Cílovými parametry bolesti kůže byly měřeny u pacientů, kteří měli výchozí skóre bolesti kůže NRS ≥ 3. Skóre bolesti kůže NRS30 bylo definováno jako snížení skóre bolesti kůže podle NRS o alespoň 30 % a alespoň o 1 jednotku oproti výchozí hodnotě. Pro sdružené studie STOP-HS1 a STOP-HS2: n = 80 u placeba, n = 102 u povorcitinibu 45 mg jednou denně a n = 100 u povorcitinibu 75 mg jednou denně.

[e] Vzplanutí bylo definováno jako nárůst celkového počtu AN o nejméně 25 % ve srovnání s výchozí hodnotou a nárůst celkového počtu AN o nejméně 2 ve srovnání s výchozí hodnotou; údaje představují podíl pacientů se vzplanutím v průběhu 12 týdnů.

[f] Pacienti, kteří z jakéhokoli důvodu přerušili léčbu nebo do 12. týdne dostávali systémově podávaná antibiotika na HS nebo jiné zakázané léky, jsou považováni za pacienty bez odezvy na léčbu nebo za pacienty se vzplanutím.

Léčebná odpověď v celkové populaci ITT
Primární cílový parametr (HiSCR50 ve 12. týdnu) v celkové populaci ITT byl statisticky významný v obou klinických studiích STOP-HS1 a STOP-HS2 a u obou dávek povorcitinibu (45 mg a 75 mg).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem obsahujícím Povofortay u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v indikaci onemocnění hidradenitis suppurativa (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání jedné nebo více dávek se povorcitinib vstřebává s mediánem t_{max} 2 až 4 hodiny. Ustálených stavů (steady state) plazmatické koncentrace je dosaženo za 9 dní s 2,2- až 2,6násobným akumulačním poměrem. Současné podání povorcitinibu s jídlem s vysokým obsahem tuků nemělo žádný klinicky relevantní vliv na expozice povorcitinibu při dávkách 45 mg nebo 75 mg (zvýšení $AUC_{0-\infty}$ o 8 % až 14 % a C_{max} o 6 % až 13 %). V klinických hodnoceních byl povorcitinib podáván bez ohledu na jídlo. Na základě populační farmakokinetické analýzy byla farmakokinetika povorcitinibu lineární v celém hodnoceném dávkovém rozmezí (6 mg až 225 mg).

Koncentrace léčivého přípravku v kůži
U zdravých osob byly po perorálním podání 75 mg povorcitinibu jednou denně koncentrace léčivého přípravku v kožní tkáni a plazmě podobné po dobu nejméně 7 dnů (168 hodin) po poslední dávce.

Distribuce

Povorcitinib se ve vysoké míře váže na plazmatické proteiny, přičemž nevázaná frakce u člověka stanovená *ex vivo* činí 6,4 %. Povorcitinib se do krevních buněk distribuuje v omezené míře, přičemž poměr celkové radioaktivity v krvi k plazmě činí 0,656 až 0,887. Povorcitinib se ve vysoké míře váže na kožní proteiny, přičemž nevázaná frakce v homogenátu lidské kůže (epidermis plus dermis) získaný z dermatomem odebraného vzorku kůže činí 4,2 %. Na základě populační farmakokinetické analýzy činil odhadovaný zdánlivý distribuční objem (Vd/F) u pacientů s HS 285,9 l.

Biotransformace

Výsledky *in vitro* fenotypizace CYP a profilování metabolitů ukázaly, že povorcitinib byl metabolizován převážně enzymem CYP3A4, za menšího přispění enzymů UGT1A4 a UGT1A3. Ve studii s radioaktivně značeným povorcitinibem u lidí představoval nezměněný povorcitinib 69,3 % celkové radioaktivity v plazmě, zatímco jediný hlavní metabolit (M12, produkt N-glukuronidace dimethylpyrazolové skupiny) představoval 25,9 % celkové cirkulující radioaktivity. Farmakologická aktivita povorcitinibu je připisována mateřské molekule. U povorcitinibu nebyly identifikovány žádné aktivní metabolity.

Eliminace

Po jednorázovém perorálním podání [^{14}C]-povorcitinibu byla radioaktivita vylučována převážně stolicí (59,2 %) a v menším množství močí (30,6 %). Nezměněný povorcitinib byl nejhojnějším analytem detekovaným v lidských exkretech (7,1 % v moči a 29,1 % ve stolici), zatímco nejhojnější metabolit (M3, produkt hydroxylace dimethylbipyrazolové skupiny) tvořil 12 % podané dávky. Průměrný terminální poločas eliminace povorcitinibu se pohyboval v rozmezí 27 až 35 hodin.

Zvláštní populace

Tělesná hmotnost, věk, pohlaví a etnická příslušnost
Tělesná hmotnost, věk, pohlaví, rasa a etnická příslušnost neměly klinicky významný vliv na expozici povorcitinibu.

Porucha funkce ledvin
Hodnota C_{max} povorcitinibu byla o 21 % nižší a AUC o 20 % vyšší u pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace 15 až 29 ml/min/1,73 m^2) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, kdy byla eGFR vypočtena pomocí vzorce MDRD. Tyto změny expozice nejsou považovány za klinicky relevantní. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace 15 až 89 ml/min/1,73 m^2) není nutná úprava dávky.

U pacientů s ESRD byla hodnota C_{max} povorcitinibu o 36 %, resp.31 % nižší a AUC o 40 %, resp. 26 % nižší před a po hemodialýze ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Hemodialýza neměla žádný vliv na farmakokinetiku povorcitinibu. Tyto změny expozice nejsou považovány za klinicky relevantní a vzhledem k mírně nižší plazmatické expozici neexistují žádné obavy ohledně bezpečnosti.

U pacientů s ESRD, včetně těch, kteří podstupují hemodialýzu, není nutná úprava dávky.

Porucha funkce jater
Plazmatické hodnoty AUC a C_{max} povorcitinibu (celkového nebo nevázaného) byly u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater srovnatelné se zdravými jedinci s normální funkcí jater.

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třídy A a B podle klasifikace Childa-Pugha) není nutná úprava dávky.

U pacientů se těžkou poruchou funkce jater (třída C podle klasifikace Childa-Pugha) byly hodnoty C_{max} a AUC nevázaného povorcitinibu přibližně o 40 %, resp. 76 % vyšší ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Vzhledem ke zvýšené expozici nevázané látky je maximální doporučená dávka u pacientů se těžkou poruchou funkce jater 45 mg denně (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Celková toxicita

V neklinických toxikologických studiích s opakovaným podáváním dávky byly pozorovány účinky na imunitní a hematopoetický systém, které byly přisuzovány farmakologickým vlastnostem (inhibice JAK) povorcitinibu.

V jednoměsíční studii toxicity u potkanů kmene Sprague-Dawley a ve tříměsíční studii u potkanů kmene Long-Evans u zvířat ve věku srovnatelném s dospívajícími lidmi ve věku ≥ 12 let byly pozorovány přechodné a reverzibilní mikroskopické nálezy v kostech [při 40násobku AUC u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka (MRHD) 75 mg]; v 3měsíčních a 6měsíčních studiích toxicity u potkanů nebyly při podobných dávkách pozorovány žádné nálezy v kostech (až 42násobek AUC u člověka při MRHD 75 mg). Ve studiích toxicity s opakovaným podáváním dávky u psů (srovnatelných s dospívajícími lidmi ve věku ≥ 12 let; až 9násobek AUC u člověka při MRHD 75 mg) nebyly pozorovány žádné nálezy v kostech.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ve studiích fertility a časného embryonálního vývoje neměl povorcitinib žádný vliv na fertilitu ani spermatogenezi u samců potkanů (expozice až 37násobek AUC u člověka při MRHD 75 mg). Povorcitinib měl nepříznivé účinky na fertilitu samic (nižší index fertility, počet žlutých tělísek, počet míst implantace a zvýšená ztráta před a po implantaci). Tyto účinky ustoupily po ukončení léčby po 3 týdnech. Při expozicích rovnající se 0,9násobku AUC u člověka při MRHD 75 mg nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu.

Ve studiích embryofetálního vývoje vedlo perorální podávání povorcitinibu březím potkanům a králíkům ke snížení přežití embryí a plodů (ztráty po implantaci) a ke snížení hmotnosti plodů u obou druhů. U potkanů byl zaznamenán zvýšený výskyt běžné kostní odchylky (rudimentárních 14. žeber). U potkanů ani u králíků nebyly pozorovány žádné fetální malformace přímo související s povorcitinibem. U králíků byl zaznamenána zvýšená incidence běžné vrozené vady (omfalokély), která byla považována za sekundární v důsledku vlivu na hmotnost plodu. Povorcitinib nevykazoval žádné nežádoucí účinky na embryofetální vývoj při expozicích až 4,1násobku a 4,9násobku AUC u člověka při MRHD 75 mg u potkanů, resp. králíků.

Ve studii prenatálního a postnatálního vývoje vykazovali březí samice potkanů při vysoké dávce (expozice rovnající se 16násobku AUC u člověka při MRHD 75 mg) známky dystokie s prodlouženým porodem, zatímco potomci měli při této dávce nižší tělesnou hmotnost a nižší postnatální přežití. Omezené používání předních a zadních končetin, které odpovídalo pitevním nálezům nesprávně otočených tlapek a kostním odchylkám v podobě ohnutých nebo deformovaných kostí končetin, vedlo k předčasnému ukončení sledování potomstva ve 21. postnatální den (PND 21). Při expozici rovnající se 0,6násobku AUC u člověka při MRHD 75 mg nebyla pozorována žádná toxicita pro matku ani vývojová toxicita. Expozice povorcitinibu byla u potomstva potvrzena během období laktace. Průměrný poměr plazmatické koncentrace povorcitinibu u mláďat F1 k samicím F0 2 hodiny po podání dávky v den PND 10 se pohyboval v rozmezí 0,08 až 0,2.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Hypromelóza
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Povofortay 45 mg potahované tablety

Hypromelóza (E 464)
Kopovidon (E 1208)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Povofortay 75 mg potahované tablety

Hypromelóza (E 464)
Kopovidon (E 1208)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacylglyceroly se středním řetězcem
Červený oxid železitý (E 172)
Brilantní modř FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-PCTFE/Al blistr obsahující 14 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 28 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Povofortay 45 mg potahované tablety
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg potahované tablety
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Povofortay na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Cílem programu je zvýšit povědomí zdravotnických pracovníků a pacientů o rizicích onemocnění herpes zoster a dalších závažných a oportunních infekcí, embryofetální toxicity v důsledku expozice v děloze (riziko v těhotenství), malignity, nemelanomového nádoru kůže, kardiovaskulárních příhod (MACE) a žilní tromboembolie (VTE) a o tom, jak tato rizika zvládat.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Povofortay uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti/pečovatelé, u nichž se předpokládá, že

budou přípravek Povofortay předepisovat, vydávat nebo používat, přístup k následujícímu vzdělávacímu balíčku nebo aby jim byl tento balíček poskytnut:

Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky mají obsahovat:
• Souhrn údajů o přípravku
• Příručku pro zdravotnické pracovníky
• Kartu pacienta (PC)

Příručka pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčové prvky:

- Obecné úvodní sdělení, že příručka pro zdravotnické pracovníky obsahuje důležité informace, které mají napomoci při rozhovoru s pacienty při předepisování povorcitinibu. Brožura informuje rovněž o opatřeních, která lze přijmout ke snížení rizika pro pacienta v souvislosti s hlavními bezpečnostními aspekty povorcitinibu.
- Informace o indikacích a dávkování, která mají připomenout, u koho má být povorcitinib používán.
- Text určený zdravotnickým pracovníkům k informování pacientů o důležitosti karty pacienta.
- Použití u pacientů ve věku 65 let a starších
    - Text zdůrazňující rizika u těchto pacientů a použití dávky 45 mg.

- *Riziko embryofetální toxicity v důsledku expozice v děloze*
    - Text uvádějící, že k dispozici jsou jen omezené údaje o použití povorcitinibu u těhotných žen.
    - Podrobné informace o tom, jak snížit riziko expozice během těhotenství u žen, které by mohly otěhotnět vycházející z následujících skutečností: povorcitinib je během těhotenství kontraindikován, ženám, které by mohly otěhotnět, má být doporučeno používání účinné antikoncepce jak během léčby, tak po dobu 4 týdnů po podání poslední dávky povorcitinibu, a pacientky mají být poučeny, aby neprodleně informovaly svéhoošetřujícího lékaře, pokud se domnívají, že by mohly být těhotné, nebo pokud je těhotenství potvrzeno.

- *Riziko herpes zoster*
    - Informace o riziku herpes zoster během léčby povorcitinibem.
    - Podrobné informace o tom, jak poučit pacienty o známkách/příznacích infekce, na které si mají dávat pozor, aby mohli včas vyhledat lékařskou pomoc.

- *Riziko závažných a oportunních infekcí*
    - Informace o riziku infekcí během léčby povorcitinibem.
    - Uveďte, že povorcitinib se nesmí používat u pacientů s aktivními závažnými systémovými infekcemi.
    - Text o zvýšeném riziku závažných infekcí u pacientů ve věku 65 let a starších
    - Podrobnosti o tom, jak pomocí konkrétních klinických opatření snížit riziko infekce (jaké laboratorní parametry mají být vyšetřeny pro zahájení léčby povorcitinibem, screening na tuberkulózu (TBC), očkování pacientů podle místních doporučení a přerušení léčby povorcitinibem v případě rozvinutí infekce).
    - Text o nutnosti vyhnout se živým vakcínám před zahájením a během léčby povorcitinibem.
    - Podrobnosti k poučení pacientů o známkách/příznacích infekce, na které si mají dávat pozor, aby mohli včas vyhledat lékařskou pomoc.

- *Riziko malignit a nemelanomových nádorových onemocnění kůže*
    - Text uvádějící, že u pacientů s vysokým rizikem malignit má být povorcitinib používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy, s uvedením příkladů vysoce rizikových skupin.
    - Text zdůrazňující doporučení používat u pacientů s rizikovými faktory nejnižší účinnou dávku (45 mg).
    - Upozornění na nutnost pravidelného kožního vyšetření u pacientů.

- *Riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE)*
    - Text popisující, že u pacientů s vysokým rizikem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) má být povorcitinib používán pouze v případě, že nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy, s uvedením příkladů vysoce rizikových skupin.
    - Text zdůrazňující doporučení používat u pacientů s rizikovými faktory nejnižší účinnou dávku (45 mg).
    - Text uvádějící, že hladiny lipidů mají být sledovány a kontrolovány v souladu s klinickými doporučeními.

- *Riziko žilní tromboembolie*
    - Příklady rizikových faktorů, které mohou u pacienta zvyšovat riziko výskytu žilní tromboembolické příhody (VTE, včetně DVT a PE) a u nichž je při podávání povorcitinibu nutná obezřetnost.
    - Potřeba obezřetnosti při léčbě povorcitinibem u vysoce rizikových pacientů.
    - Text zdůrazňující doporučení používat u pacientů s rizikovými faktory nejnižší účinnou dávku (45 mg).
    - Sdělení, že u pacientů má být pravidelně prováděno posouzení změn rizika VTE.
    - Text o nutnosti přerušení léčby povorcitinibem, posouzení a vhodné léčby VTE v případě, že se objeví klinické příznaky hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie.

Informační balíček pro pacienta má obsahovat:
• Příbalovou informaci
• Kartu pacienta (PC)

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčové informace:
- Kontaktní údaje lékaře předepisujícího přípravek Povofortay.
- Sdělení, že pacient má mít tuto kartu vždy u sebe a předložit ji zdravotnickým pracovníkům podílejícím se na jeho péči (tj. lékařům, kteří mu nepředepisují povorcitinib, zdravotnickým pracovníkům na pohotovosti atd.).
- Text popisující přípravek Povofortay (tj. co to je a k čemu se používá).
- Riziko infekcí:
    - Popis známek/příznaků infekcí, na které si musí pacient dávat pozor, aby mohl vyhledat pomoc u svého ošetřujícího lékaře.
    - Text upozorňující pacienty a jejich zdravotnické pracovníky na riziko aplikace živých vakcín, pokud jsou podány bezprostředně před zahájením léčby přípravkem Povofortay nebo v jejím průběhu, včetně příkladů živých vakcín.
- Riziko vzniku krevních sraženin v žilách nebo plicích:
    - Popis známek/příznaků krevních sraženin v žilách (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie), na které si musí pacient dávat pozor, aby mohl okamžitě vyhledat vyšetření lékařem.
- Riziko srdečních onemocnění:
    - Popis známek/příznaků srdečních onemocnění, na které si musí pacient dávat pozor, aby mohl vyhledat vyšetření lékařem.
- Upozornění na riziko nádorových onemocnění. Pokud jde o upozornění na nádorové onemocnění kůže, pacienti mají informovat svého lékaře, všimnou-li si na kůži jakéhokoli nového výrůstku.

- Text popisující, jak snížit riziko expozice během těhotenství u žen, které by mohly otěhotnět.
    - Přípravek Povofortay je během těhotenství kontraindikován; ženám, které by mohly otěhotnět má být doporučeno používat účinnou antikoncepci jak během léčby, tak po dobu 4 týdnů po ukončení léčby přípravkem Povofortay a pacientky mají být poučeny, aby neprodleně informovaly svéholékaře, pokud se domnívají, že by mohly být těhotné, nebo pokud je těhotenství potvrzeno.
        - Upozornění na nutnost používání antikoncepce, na to, že přípravek Povofortay je během těhotenství kontraindikován, a na nutnost informovat svého lékaře, pokud otěhotní během užívání přípravku Povofortay.
- Text zdůrazňující nutnost laboratorního sledování.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Povofortay 45 mg potahované tablety
povorcitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 45 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/26/2067/001 28 potahovaných tablet
EU/1/26/2067/002 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

povofortay 45 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Povofortay 45 mg tablety
povorcitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Incyte (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Povofortay 75 mg potahované tablety
povorcitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Tablety nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ ČÍSLA

EU/1/26/2067/003 28 potahovaných tablet
EU/1/26/2067/004 98 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

povofortay 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Povofortay 75 mg tablety
povorcitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Incyte (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Povofortay 45 mg potahované tablety
Povofortay 75 mg potahované tablety
povorcitinib

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky, je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Povofortay a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Povofortay užívat
3. Jak se přípravek Povofortay užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Povofortay uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Povofortay a k čemu se používá

Co je přípravek Povofortay
Přípravek Povofortay obsahuje léčivou látku povorcitinib, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných inhibitory Janusových kináz, které pomáhají zmírňovat zánět.

Přípravek Povofortay se používá k léčbě onemocnění zvaného *hidradenitis suppurativa*, které se někdy nazývá také *acne inversa.* Používá se u dospělých, u nichž nedošlo k dostatečnému zlepšení stavu při léčbě jinými léčivými přípravky známými jako léčba anti-TNF, nebo které nelze těmito přípravky léčit.

Hidradenitis suppurativa je dlouhodobé zánětlivé kožní onemocnění, které způsobuje bolestivé léze zahrnující:
- uzlíky (bulky),
- abscesy (vředy naplněné tekutinou),
- píštěle (kanálky pod kůží, které vznikají spojením uzlíků nebo vředů), z nichž může vytékat tekutina (výtok) způsobující nepříjemný zápach nebo svědění.

Nejčastěji postihuje konkrétní oblasti kůže, jako jsou oblasti pod prsy, podpaží, vnitřní strana stehen, třísla a hýždě. V postižených oblastech může docházet k tvorbě jizev.

Léčivá látka přípravku Povofortay, povorcitinib, působí tak, že snižuje aktivitu enzymu (bílkoviny) v těle zvané „JAK1“ (Janusova kináza 1), která se podílí na zánětlivých procesech. Snížením aktivity tohoto enzymu pomáhá povorcitinib zmírnit léze a bolest způsobené onemocněním hidradenitis suppurativa.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Povofortay užívat

Neužívejte přípravek Povofortay
- jestliže jste alergický(á) na povorcitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud máte aktivní závažnou infekci, včetně tuberkulózy.
- pokud jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření
Před užitím přípravku Povofortay se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:
- jste starší 65 let. Pacienti ve věku 65 let a starší mohou mít zvýšené riziko infekcí, srdečních potíží, včetně infarktu myokardu, a některých typů zhoubných nádorových onemocnění. Lékař si s Vámi promluví o tom, zda je pro Vás přípravek Povofortay vhodný.
- máte infekci nebo často trpíte infekcemi. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky infekce, jako je horečka, rány odlišné od obvyklých projevů onemocnění hidradenitis suppurativa, větší únava než obvykle nebo problémy se zuby. Přípravek Povofortay může snížit schopnost Vašeho organismu bojovat s infekcemi, může zhoršit stávající infekci nebo zvýšit riziko vzniku nové infekce. Pokud máte cukrovku nebo je Vám 65 a více let, může u Vás existovat zvýšené riziko vzniku infekcí.
- máte nebo jste prodělal(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v úzkém kontaktu s osobou s tuberkulózou. Lékař u Vás před zahájením léčby přípravkem Povofortay provede vyšetření na tuberkulózu, které může během léčby přípravkem Povofortay opakovat. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás během léčby přípravkem Povofortay objeví přetrvávající kašel nebo horečka, noční pocení a úbytek tělesné hmotnosti, protože to mohou být známky tuberkulózy.
- máte nebo jste měl(a) infekci pásovým oparem (herpes zoster), protože přípravek Povofortay může způsobit její recidivu. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví bolestivá kožní vyrážka s puchýřky, protože to mohou být příznaky pásového oparu.
- máte nebo jste v minulosti prodělal(a) hepatitidu B nebo C (zánět jater typu B nebo C).
- jste byl(a) nedávno očkován(a) nebo plánujete očkování. To proto, že během užívání přípravku Povofortay se nedoporučuje podávání určitých vakcín, tzv. živých vakcín.
- trpíte nebo jste v minulosti trpěl(a) zhoubným nádorovým onemocněním, kouříte nebo jste v minulosti kouřil(a). Lékař si s Vámi promluví o tom, zda je pro Vás přípravek Povofortay vhodný.
- U pacientů užívajících přípravek Povofortay byly pozorovány nemelanomové kožní nádory. Lékař Vám může doporučit, abyste během léčby přípravkem Povofortay podstupoval(a) pravidelné kožní prohlídky. Pokud se během léčby nebo po ní objeví nové kožní léze nebo pokud se změní vzhled stávajících lézí, informujte o tom svého lékaře.
- máte nebo jste měl(a) srdeční potíže. Lékař si s Vámi promluví o tom, zda je pro Vás přípravek Povofortay vhodný.
- Máte nebo jste měl(a) krevní sraženiny v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie) nebo máte zvýšené riziko jejich vzniku (například pokud jste nedávno podstoupil(a) těžký chirurgický výkon, pokud užíváte hormonální antikoncepci nebo hormonální substituční terapii, nebo pokud byla u Vás či u Vašich blízkých příbuzných zjištěna porucha srážlivosti krve). Lékař si s Vámi promluví o tom, zda je pro Vás přípravek Povofortay vhodný. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví otoky nohou nebo rukou, bolest nebo citlivost nohou, zarudnutí nebo změna barvy na nohou či rukou, bolest na hrudi nebo v horní části zad, dušnost nebo potíže s dýcháním, protože tyto příznaky mohou být známkou vzniku krevních sraženin v žilách.

Vyšetření krve
Před zahájením léčby přípravkem Povofortay nebo v jejím průběhu provede lékař krevní testy a v případě potřeby může léčbu upravit.

Děti a dospívající
Nepodávejte přípravek Povofortay dětem a dospívajícím mladším 18 let, protože v této věkové skupině nebyl přípravek hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek Povofortay
Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To proto, že některé léky mohou snižovat účinnost přípravku Povofortay nebo zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků. Je velmi důležité poradit se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud užíváte některý z následujících léků:
- klarithromycin, rifampicin nebo erythromycin: léky k léčbě bakteriálních infekcí,
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol nebo flukonazol: léky k léčbě plísňových infekcí,
- cenobamát, fenobarbital, fenytoin nebo primidon: léky k léčbě záchvatů křečí,
- metamizol: lék k léčbě bolesti,
- cyklosporin, biologické imunomodulátory nebo jiné systémové inhibitory Janusových kináz: léky ovlivňující imunitní systém.

Těhotenství, kojení a plodnost
Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce u žen
Pokud můžete otěhotnět, používejte účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Povofortay a ještě alespoň 4 týdny po užití poslední dávky. Lékař Vám poradí, jaké metody antikoncepce jsou pro Vás vhodné.

Těhotenství
Přípravek Povofortay neužívejte, pokud jste těhotná, protože by mohl poškodit nenarozené dítě. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud otěhotníte nebo si myslíte, že jste během léčby otěhotněla.

Kojení
Přípravek Povofortay neužívejte v období kojení, protože není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do mateřského mléka a zda má vliv na kojené děti.

Plodnost
Účinek povorcitinibu na lidskou plodnost nebyl hodnocen. Studie na zvířatech naznačují, že přípravek Povofortay může u žen, které mohou otěhotnět, způsobit dočasné potíže s plodností. Tento účinek po ukončení léčby odezní.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Nepředpokládá se, že by přípravek Povofortay měl vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

Povofortay obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Povofortay užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka
Doporučená dávka přípravku Povofortay je buď 45 mg, nebo 75 mg jednou denně. O tom, která dávka je pro Vás vhodná, rozhodne lékař na základě Vašeho zdravotního stavu a anamnézy. Na základě Vaší reakce na léčbu Vám může lékař doporučit další úpravy dávkování.

Tabletu spolkněte celou, a to s jídlem nebo bez jídla. Tabletu nedrťte, nedělte ani žvýkejte.

Lékař rozhodne, jak dlouho budete muset přípravek Povofortay užívat.

Pokud se Váš zdravotní stav po 12 týdnech léčby nezlepší, promluvte si se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Povofortay, než jste měl(a)
Co nejdříve se poraďte se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Povofortay
- Pokud máte následující dávku užít za dvanáct nebo více hodin, užijte vynechanou dávku ihned, jakmile si vzpomenete.
- Pokud máte následující dávku užít za méně než 12 hodin, vynechanou dávku vynechejte a další dávku užijte jako obvykle ve stanoveném čase.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Povofortay
Nepřestávejte užívat přípravek Povofortay bez předchozí konzultace s lékařem. Pokud léčbu přerušíte, mohou se příznaky onemocnění hidradenitis suppurativa vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Promluvte si se svým lékařem, pokud zaznamenáte některý z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)
- infekce horních cest dýchacích (nosu a hrdla)
- akné

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)
- zánět vlasových váčků (folikulitida)
- infekce močových cest
- vysoká hladina tuků v krvi (cholesterolu) prokázaná krevním testem
- bolest hlavy
- zvýšená hladina kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi (enzymu uvolňovaného do krve při poškození svalů)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)
- pásový opar (herpes zoster; bolestivá vyrážka s puchýřky v některé části těla)
- nízký počet bílých krvinek zjištěný při krevních testech
- nízký počet krevních destiček zjištěný při krevních testech
- zvýšené hladiny jaterních enzymů zjištěné při krevních testech
- (zvýšené hodnoty ALT a AST)

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Povofortay uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Povofortay obsahuje
Léčivou látkou je povorcitinib.

Povofortay 45 mg tablety
- Jedna tableta obsahuje 45 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu)..
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), hypromelóza a magnesium-stearát (viz bod 2 „Povofortay obsahuje sodík“)
  - Potahová vrstva: hypromelóza (E 464), kopovidon (E 1208), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), triacylglyceroly se středním řetězcem, červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

Povofortay 75 mg tablety
- Jedna tableta obsahuje 75 mg povorcitinibu (ve formě povorcitinib-fosfátu)..
- Dalšími složkami jsou:
  - Jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), hypromelóza a magnesium-stearát (viz bod 2 „Povofortay obsahuje sodík“)
  - Potahová vrstva: hypromelóza (E 464), kopovidon (E 1208), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), triacylglyceroly se středním řetězcem, brilantní modř FCF (E 133) a červený oxid železitý (E 172)

Jak přípravek Povofortay vypadá a co obsahuje toto balení
Povofortay 45 mg potahované tablety jsou světle růžové až růžové oválné tablety o velikosti přibližně 16 mm x 8 mm s vyraženým „INCY“ na jedné a „45“ na druhé straně.

Povofortay 75 mg potahované tablety jsou světle fialové až fialové oválné tablety o velikosti přibližně 16 mm x 8 mm s vyraženým „INCY“ na jedné a „75“ na druhé straně.

Tablety jsou dodávány v PVC-PCTFE/Al blistrech. Jedna krabička obsahuje 28 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: https://www.ema.europa.eu.