ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 45 mg Filmtabletten
Povofortay 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Povofortay 45 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 45 mg Povorcitinib (als Phosphat).

Povofortay 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Povorcitinib (als Phosphat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Povofortay 45 mg Filmtabletten

Hellrosa bis rosa, ovale Tablette, ca. 16 mm × 8 mm mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „45“ auf der anderen.

Povofortay 75 mg Filmtabletten

Hellviolette bis violette, ovale Tablette, ca. 16 mm × 8 mm mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „75“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Povofortay wird angewendet zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen, die auf eine Anti-TNF-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen oder bei denen diese kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Hidradenitis suppurativa erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis beträgt einmal täglich 45 mg oder 75 mg, je nach den individuellen Merkmalen des Patienten:

- Eine Dosis von einmal täglich 45 mg wird für Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Malignität empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Dosis von einmal täglich 75 mg kann für Patienten mit hoher Krankheitslast geeignet sein, bei denen kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Malignität besteht (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Dosis von einmal täglich 75 mg kann auch für Patienten geeignet sein, die auf eine Dosis von einmal täglich 45 mg nicht ausreichend ansprechen.
- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis zur Aufrechterhaltung des Ansprechens verabreicht werden.

Bei Patienten, bei denen nach 12 Wochen Behandlung keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen festgestellt wurden, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden. Bei Patienten, die in Woche 12 ein erstes partielles Ansprechen zeigen, kann sich der Zustand bei Fortsetzung der Behandlung anschließend weiter verbessern.

Ist eine erneute Behandlung mit Povorcitinib angezeigt, sollten die oben genannten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer befolgt werden.

Behandlungseinleitung
Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50×10^9/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count, ANC*) < 1×10^3/mm^3 oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl (siehe Abschnitt 4.4) sollte keine Behandlung mit Povorcitinib eingeleitet werden.

Überwachung der Laborwerte

Hinweise zur Überwachung der Laborwerte sowie zur Einleitung oder Unterbrechung der Dosierung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: Laboruntersuchungen und Anleitung zur Überwachung

Laboruntersuchung	**Vorgehensweise**	**Anleitung zur Überwachung**
Vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl, Hämoglobin (Hb)-Wert und absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer Thrombozytenzahl < 50×10^9/l unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Thrombozytenzahl wieder über diesen Wert steigt.	Vor der Behandlungseinleitung und danach entsprechend der jeweiligen Patientenbehandlung.
	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert < 8 g/dl unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesen Wert steigt.	
	Die Behandlung sollte bei einer ANC < 1×10^3/mm^3 unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Neutrophilenzahl wieder über diesen Wert steigt.	

Laboruntersuchung	Vorgehensweise	Anleitung zur Überwachung
Lipidwerte	Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien zur Hyperlipidämie überwacht werden.	

Behandlungsunterbrechung
Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Behandlung der in Tabelle 1 beschriebenen Laborwertabweichungen kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Vergessene Einnahme
Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, es bis zur nächsten Dosis sind es weniger als 12 Stunden; in diesem Fall sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen. Danach sollte die Einnahme zum regulären Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Wechselwirkungen
Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei chronischer Einnahme starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, einschließlich Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (*end stage renal disease, ESRD*), ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionseinschränkung beträgt die empfohlene Höchstdosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt zur Behandlung von Hidradenitis suppurativa keinen relevanten Nutzen von Povorcitinib bei Kindern unter 12 Jahren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Povorcitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Aktive schwerwiegende systemische Infektionen, einschließlich aktiver Tuberkulose (TB) (siehe Abschnitt 4.4).
Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Povorcitinib sollte bei den folgenden Patienten nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt:
- Ab 65 Jahren;
- Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie derzeitige oder ehemalige Langzeitraucher);
- Patienten mit Risikofaktoren für Malignität (z. B. bestehende Malignität oder Malignität in der Vorgeschichte).

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurden Infektionen, darunter auch schwerwiegende Infektionen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Da ältere Menschen und Diabetiker generell eine höhere Infektionsinzidenz aufweisen, ist bei der Behandlung von älteren Menschen und Patienten mit Diabetes Vorsicht geboten. Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer aktiven, schwerwiegenden Infektion darf die Behandlung mit Povorcitinib nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn der Behandlung mit Povorcitinib sollten Nutzen und Risiken der Behandlung bei den folgenden Patienten abgewogen werden:
- mit chronischen oder wiederholt auftretenden Infektionen
- die Tuberkulose (TB) ausgesetzt waren
- mit einer schwerwiegenden oder opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte
- die in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt haben oder dorthin gereist sind; oder
- mit Grunderkrankungen, die sie anfällig für Infektionen machen können.

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Povorcitinib engmaschig auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten umgehend umfassende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und eine geeignete antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden, und die Behandlung mit Povorcitinib sollte unterbrochen werden, wenn der Patient nicht auf die Standardtherapie anspricht. Die Behandlung mit Povorcitinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Tuberkulose
Patienten sollten vor Beginn einer Therapie mit Povorcitinib auf Tuberkulose untersucht werden. Povorcitinib darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB oder mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion sollte vor Beginn der Behandlung mit Povorcitinib eine TB-Therapie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Tuberkulose überwacht werden.

Virusreaktivierung
In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen berichtet, darunter Fälle von Herpesvirusreaktivierung (z.°B. Herpes zoster) (siehe Abschnitt 4.8). Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden, bis die Erkrankung abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Povorcitinib sollte gemäß den klinischen Leitlinien ein Screening auf virale Hepatitis sowie eine Überwachung auf Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit Nachweis einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion wurden aus den Studien mit Povorcitinib ausgeschlossen. Liegen Anzeichen einer Reaktivierung vor, sollte ein Hepatologe hinzugezogen werden.

Malignität

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, darunter auch Povorcitinib, erhielten, wurden bösartige Tumoren beobachtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem weiteren oralen JAK-Inhibitor) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter ab 50 Jahren, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignitäten beobachtet, insbesondere Lungenkrebs, Lymphome und nicht-melanozytärer Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer, NMSC*).

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren, bei Patienten, die derzeit rauchen oder früher lange Zeit geraucht haben sowie bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignität (z. B. derzeit eine Malignität oder eine Malignität in der Vorgeschichte) sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (*NMSC*)
Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurde nichtmelanozytärer Hautkrebs beobachtet. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen, insbesondere denjenigen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko.

Venöse Thromboembolien (VTE)

Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurden Fälle tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien berichtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter ab 50 Jahren, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängige höhere Rate an venösen Thromboembolien, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie, beobachtet.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Malignität (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Malignität“) sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, die nicht kardiovaskulärer Natur sind oder mit einer Malignität zusammenhängen, sollte Povorcitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, die weder kardiovaskulärer Natur sind noch mit Malignität in Zusammenhang stehen, zählen frühere venöse Thromboembolien, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie erbliche Gerinnungsstörungen.

Die Patienten sollten während der Behandlung mit Povorcitinib regelmäßig erneut untersucht werden, um Veränderungen des Risikos für venöse Thromboembolien festzustellen.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer venösen Thromboembolie sind umgehend zu untersuchen und die Behandlung mit Povorcitinib bei Patienten mit Verdacht auf eine venöse Thromboembolie ist unabhängig von der Dosis abzubrechen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die Povorcitinib einnahmen, wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) bei rheumatoider Arthritis wurde bei Patienten ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, die mit Tofacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen beobachtet, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Daher sollte Povorcitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die derzeit rauchen oder in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum geraucht haben, sowie bei Patienten mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Hämatologische Anomalien

In den klinischen Studien mit Povorcitinib wurden Thrombozytenzahlen von $< 50 \times 10^9$/l, eine ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 sowie ein Hämoglobinwert < 8 g/dl berichtet. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9$/l, einer ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 oder einem Hämoglobinwert < 8 g/dl sollte die Behandlung nicht begonnen oder sollte unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor Beginn der Behandlung und danach sollten die Blutwerte anhand eines vollständigen Blutbildes entsprechend der individuellen Patientenversorgung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidwerte

Bei mit Povorcitinib behandelten Patienten wurden im Vergleich zu Placebo dosisabhängige Erhöhungen der Blutfettwerte berichtet. Patienten mit abnormalen Lipidwerten sollten entsprechend den klinischen Leitlinien weiter überwacht und behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkungen dieser erhöhten Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind bislang nicht geklärt.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf eine Impfung bei Patienten vor, die Povorcitinib erhalten. Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung oder unmittelbar davor vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird empfohlen, den Impfschutz der Patienten gemäß den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen, einschließlich prophylaktischer Herpes-Zoster-Impfungen.

Anwendung bei Patienten im Alter ab 65 Jahren

Angesichts des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Malignitäten, schwere Infektionen und die Gesamtmortalität bei Patienten ab 65 Jahren, wie es in einer groß angelegten, randomisierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) beobachtet wurde, sollte Povorcitinib bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen Immunmodulatoren, starken Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wurde bislang nicht untersucht. Von einer gleichzeitigen Anwendung mit Povorcitinib wird abgeraten, da das Risiko einer additiven Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei langfristiger Anwendung starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglichkeit, dass andere Arzneimittel die Pharmakokinetik von Povorcitinib beeinflussen

Povorcitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Povorcitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark inhibieren oder induzieren.

Gleichzeitige Verabreichung mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren
Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist erhöht, wenn es zusammen mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren (wie Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol) verabreicht wird. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Povorcitinib und Itraconazol zu einem Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib um 83 %, ohne dass dies klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die C_{max} von Povorcitinib hatte. Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Verabreichung mit moderaten systemischen CYP3A4-Inhibitoren
Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist erhöht, wenn es zusammen mit moderaten systemischen CYP3A4-Inhibitoren (wie Erythromycin und Fluconazol) verabreicht wird. Anhand einer physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellierung wird prognostiziert, dass diese Inhibitoren die $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib erhöhen, ohne dass dies klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die C_{max} von Povorcitinib hat. Bei Patienten, die moderate systemische CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, ist keine Dosisanpassung von Povorcitinib erforderlich.

Gleichzeitige Verabreichung mit starken systemischen CYP3A4-Induktoren
Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist bei gleichzeitiger Verabreichung von starken systemischen CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Povorcitinib führen kann. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Povorcitinib und Rifampicin zu einer Verringerung der C_{max} und der $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib um etwa 46 % bzw. 80 %. Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei chronischer Einnahme starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Verabreichung von moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren
Die Exposition gegenüber Povorcitinib kann sich bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren (wie Cenobamat, Metamizol, Phenobarbital und Primidon) verringern, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Povorcitinib führen kann. Das physiologisch basierte pharmakokinetische Modell sagte voraus, dass die gleichzeitige Verabreichung

von Povorcitinib nach mehrmaliger Gabe von Efavirenz (einem moderaten CYP3A4-Induktor) zu einer Abnahme der C_{max} und der AUC von Povorcitinib um etwa 15 % bzw. 58 % führte. Patienten sollten hinsichtlich Veränderungen der Krankheitsaktivität überwacht werden, wenn Povorcitinib zusammen mit moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren verabreicht wird.

Potenzielle Auswirkungen von Povorcitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Povorcitinib führte zu keinen klinisch signifikanten Veränderungen der Exposition von oralen Kontrazeptiva (z. B. Levonorgestrel und Ethinylöstradiol) oder Substraten des Efflux-Transporters BCRP (z. B. Rosuvastatin) sowie der renalen Transporter OCT2/MATE1/MATE2-K (z. B. Metformin).

In vitro wirkt Povorcitinib als Hemmer des P-Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Verabreichung von Digoxin (einem empfindlichen P-gp-Substrat) mit einer Einzeldosis von 75 mg Povorcitinib erhöhte die AUC_{0-t} und die C_{max} von Digoxin im Vergleich zur Monotherapie um etwa 26 % bzw. 38 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Povorcitinib und Digoxin ist Vorsicht geboten. Die Wirkung von Povorcitinib auf die Pharmakokinetik anderer P-gp-Substrate wurde nicht untersucht. Es ist Vorsicht geboten, da die Konzentrationen von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index, wie beispielsweise Dabigatran, ansteigen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Povorcitinib und mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Povofortay bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Povorcitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Povofortay während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Povorcitinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden tierexperimentellen Daten deuten darauf hin, dass es während der Laktation zu einer Exposition gegenüber Povorcitinib kommen kann (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Povofortay ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von Povorcitinib auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. In Studien an Ratten hatte Povorcitinib keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere, führte jedoch zu reversiblen Auswirkungen auf die Fertilität der weiblichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Povofortay hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (14,0 %) und Akne (11,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen von Povorcitinib basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien (Tabelle 2). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege[a]
	Häufig	Follikulitis, Harnwegsinfektion
	Gelegentlich	Herpes zoster[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperlipidämie[c]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Akne[d]
Untersuchungen	Häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
	Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht > 3 × ULN[e], Aspartataminotransferase erhöht > 3 × ULN[e]

[a] Einschließlich Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Atemwegsinfektion und Schmerzen im Oropharynx.
[b] Einschließlich Herpes zoster und ophthalmischer Zoster. Siehe unten unter „*Infektionen*".
[c] Einschließlich Hyperlipidämie, Dyslipidämie und Hypercholesterinämie.
[d] Einschließlich Akne, akneiforme Dermatitis und Akne cystica.
[e] Einschließlich Veränderungen, die während der Überwachung der Laborwerte festgestellt wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen
In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) wurden über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen Infektionen bei 28,2 % der mit 45 mg Povorcitinib behandelten Patienten, bei 35 % der mit 75 mg Povorcitinib behandelten Patienten und bei 24,9 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die meisten Infektionen waren nicht schwerwiegend, von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Povorcitinib. Die Häufigkeit von Patienten, die infektionsbedingte Nebenwirkungen in den 45-mg- und 75-mg-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe meldeten, war wie folgt: Infektionen der oberen Atemwege (13,3 % bzw. 14,7 % gegenüber 10,1 %), Follikulitis (1,2 % bzw. 3,7 % gegenüber 1 %), Harnwegsinfektionen (3,4 % und 2,2 % gegenüber 1,5 %), Herpes zoster (0,5 % und 0,7 % gegenüber 0 %). Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen wurden Infektionen bei 49,2 % der Patienten (65,2 pro 100 Patientenjahre), die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, sowie bei 55,1 % der Patienten (71,9 pro 100 Patientenjahre), die mit 75 mg Povorcitinib behandelt wurden, gemeldet.

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) betrafen die meisten Herpes-Zoster-Ereignisse ein einzelnes Dermatom, waren nicht schwerwiegend, wiesen einen leichten bis mittelschweren Schweregrad auf und führten nicht zum Abbruch der Behandlung mit Povorcitinib.

Über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen betrug die Inzidenzrate von Herpes zoster bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,2 pro 100 Patientenjahre, bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 3,3 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die ein Placebo erhielten, 0 pro 100 Patientenjahre. Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen betrug die Inzidenzrate von Herpes zoster bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,5 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 2,6 pro 100 Patientenjahre.

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen betrug die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen 0 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,2 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, lag sie bei 6,6 pro 100 Patientenjahre. Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen betrug die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 1,1 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 2,6 pro 100 Patientenjahre.

Erhöhter CPK-Wert
In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen wurde bei 3,2 % der mit 45 mg Povorcitinib behandelten Patienten, bei 2,7 % der mit 75 mg Povorcitinib behandelten Patienten und bei 0,7 % der mit Placebo behandelten Patienten ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (*creatine phosphokinase, CPK*) -Werte im Blut festgestellt. Die meisten Anstiege waren vorübergehend, und keiner führte zu einem Abbruch der Behandlung.

Erhöhte Lipidwerte
In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) kam es über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen im Vergleich zum Placebo zu einem dosisabhängigen Anstieg des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-c), des Gesamtcholesterins und des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL-c). Die Werte stiegen innerhalb von 6 Wochen an und blieben danach bis Woche 54 stabil. Bei den mit Povorcitinib behandelten Patienten zeigten sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten keine nennenswerten Veränderungen des HDL/LDL-Verhältnisses oder der Triglyceridwerte. Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperlipidämie traten bei 2,7 % der Patienten auf, die 45 mg Povorcitinib erhielten, bei 2,0 % der Patienten, die 75 mg erhielten, und bei 2,2 % der Patienten, die Placebo erhielten; keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie
In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) trat über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen bei 0,2 % der mit 75 mg behandelten Patienten und bei 0,0 % der mit 45 mg oder Placebo behandelten Patienten eine Neutropenie auf. Die dosisabhängigen Veränderungen der Neutrophilenzahl waren vorübergehend und traten innerhalb von 3 Wochen auf; danach ging die Neutrophilenzahl trotz fortgesetzter Therapie wieder in Richtung des Ausgangswerts zurück. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen.

Thrombozytopenie
In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) trat über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen bei 1,0 % der mit 75 mg behandelten Patienten und bei 0,0 % der mit 45 mg oder Placebo behandelten Patienten eine Thrombozytopenie auf. Die dosisabhängigen Veränderungen der Thrombozytenzahl waren vorübergehend und traten innerhalb von 3 Wochen auf; danach ging die Thrombozytenzahl trotz fortgesetzter Therapie wieder in Richtung des Ausgangswerts zurück.

Erhöhte Transaminasen
In Placebo-kontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) traten über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte (> 3 × ULN) bei 0,7 % der mit 75 mg behandelten Patienten, bei 0,2 % der mit 45 mg behandelten Patienten sowie bei 0,0 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Erhöhte AST-Werte (> 3 × ULN) traten bei 0,5 % der mit 75 mg oder 45 mg behandelten

Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Die meisten Erhöhungen waren vorübergehend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Povorcitinib wurde in klinischen Studien in oraler Form in Einzeldosen von bis zu 450 mg einmal täglich (das 6-Fache der empfohlenen Humandosis von 75 mg einmal täglich) sowie in Mehrfachdosen von bis zu 120 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen verabreicht. Die Nebenwirkungen waren mit denen bei niedrigeren Dosierungen vergleichbar und es wurden keine spezifischen Toxizitäten festgestellt. Pharmakokinetische Daten bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern deuten darauf hin, dass voraussichtlich mehr als 90 % der verabreichten Dosis von bis zu 450 mg nach 5 Tagen ausgeschieden sind.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8) und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Povorcitinib ist ein Janus-Kinase (JAK)-1-Inhibitor. JAK1 gehört zur JAK-Familie intrazellulärer Enzyme, zu der auch JAK2, JAK3 und die Tyrosinkinase 2 (TYK2) gehören. JAKs leiten Signale weiter, die durch Wechselwirkungen zwischen Zytokin- oder Wachstumsfaktorrezeptoren an der Zellmembran entstehen. Innerhalb des Signalwegs phosphorylieren und aktivieren JAKs die Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (STATs), die die Genexpression modulieren. Dies beeinflusst, abhängig von den jeweils beteiligten JAK-Isoformen, zelluläre Prozesse der Immunzellfunktion und der Hämatopoese. Povorcitinib moduliert den JAK1-Signalweg und verhindert so die Phosphorylierung und Aktivierung der damit verbundenen STATs.
Durch die Hemmung der Aktivierung von Immunzellen durch JAK1-abhängige Zytokine (wie IL-6, IL-2, IL-22) mildert Povorcitinib die bei Hidradenitis suppurativa auftretenden Haut- und systemischen Entzündungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der IL-6-induzierten STAT3-Phosphorylierung
Bei gesunden Studienteilnehmern führte die orale Verabreichung von Povorcitinib zu einer dosisabhängigen Hemmung von IL-6-induziertem pSTAT3, einem pharmakodynamischen Marker der JAK1-Signalübertragung. Die größte Hemmung wurde 1 bis 6 Stunden nach der Verabreichung beobachtet.

Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)
Bereits beim ersten Studienbesuch (Woche 3) wurden unter der Behandlung mit Povorcitinib Abnahmen des Serum-hsCRP-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert beobachtet; hsCRP ist ein

Entzündungsmarker, der in erster Linie durch die IL-6-Signalübertragung über den JAK1-Signalweg induziert wird.

Kardiale Elektrophysiologie
Das Potenzial von Povorcitinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei gesunden Studienteilnehmern, die im Rahmen einer Placebo- und positiv-kontrollierten, umfassenden QT-Studie eine Einzeldosis von 450 mg Povorcitinib erhielten, untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Povorcitinib wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien, STOP-HS1 und STOP-HS2, an 1227 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Bei den Patienten bestand seit mindestens 3 Monaten die Diagnose HS (Hurley-Stadium II oder III) und sie mussten zu Studienbeginn mindestens 5 entzündliche Läsionen (d. h. die Anzahl der Abszesse plus die Anzahl der entzündlichen Knoten) in mindestens 2 anatomischen Bereichen aufweisen. Die Patienten hatten in der Vorgeschichte unzureichend auf eine mindestens dreimonatige Behandlung mit einer oder mehreren konventionellen systemischen Therapien (orales Antibiotikum oder biologisches Arzneimittel) gegen HS angesprochen, vertrugen eine konventionelle systemische Therapie bei HS nicht bzw. bei ihnen bestand eine Gegenanzeige gegen eine solche Therapie. Alle Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung erhalten; davon hatten 96 % zuvor eine orale Antibiotikatherapie und 37 % eine biologische Therapie (überwiegend Adalimumab) erhalten. Die gepoolte Post-Anti-TNF-Population umfasste insgesamt 330 Patienten, definiert als Patienten mit einer Vorgeschichte eines unzureichenden Ansprechens auf eine mindestens 3-monatige Behandlung mit einem oder mehreren Anti-TNF-Biologika bei HS oder mit nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber bzw. Kontraindikation für ein Anti-TNF-Biologikum bei HS.

In den Studien STOP-HS1 und STOP-HS2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 45 mg Povorcitinib, einmal täglich 75 mg Povorcitinib über 54 Wochen oder bis Woche 12 einmal täglich ein Placebo, gefolgt von einmal täglich 45 mg Povorcitinib oder einmal täglich 75 mg Povorcitinib bis Woche 54. Zur Bewertung des Einsatzes von Povorcitinib als Monotherapie war die gleichzeitige systemische Antibiotikagabe bei HS während des placebokontrollierten Zeitraums nicht zulässig, außer als Rescue-Therapie (diese Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft).

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein Ansprechen gemäß den Kriterien für Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50 (HiSCR50) erreichten, d. h. eine Verringerung der Gesamtzahl der Abszesse und entzündlichen Knoten um mindestens 50 %, ohne dass die Anzahl der Abszesse oder Tunnelgänge im Vergleich zum Ausgangswert anstieg. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein HiSCR75-Ansprechen erreichten, der Anteil der Patienten, die in Woche 12 einen NRS30-Wert für Hautschmerzen erreichten (bei den Patienten mit einem Ausgangswert von ≥ 3 auf der numerischen Bewertungsskala für Hautschmerzen (NRS)), sowie der Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 12 ein Schub auftrat.

Im Voraus geplante Analysen liefern Daten zur angegebenen Population nach Anti-TNF-Behandlung. Im Rahmen der Studie STOP-HS1 wurden 608 Patienten untersucht, im Rahmen der Studie STOP-HS2 waren es 619 Patienten, von denen 154 Patienten (25,3 %) bzw. 176 Patienten (28,4 %) zur Post-Anti-TNF-Population gehörten. Die Ausgangsmerkmale dieser Gruppe waren in beiden Studien einheitlich und spiegelten eine Population mit mittelschwerer bis schwerer HS wider. In der gepoolten Population nach Anti-TNF-Behandlung war Adalimumab das am häufigsten verabreichte Biologikum in der Vorbehandlung, und 87,6 % der Patienten hatten zuvor eine orale Antibiotikatherapie erhalten. Die Patienten wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 12,3 Jahren auf. Der Anteil der Patienten im Hurley-Stadium II und III betrug 52 % (48,7 % in der STOP-HS1-Studie und 55,1 % in der STOP-HS-2-Studie) bzw. 48 % (51,3 % in der STOP-HS1-Studie und 44,9 % in der STOP-HS-2-Studie). Die durchschnittliche Anzahl der Abszesse

und entzündlichen Knoten (AN) betrug 14,4 und die durchschnittliche Anzahl der Tunnelgänge lag bei 3,7. Der mittlere NRS-Wert für Hautschmerzen lag bei 6,0. 63 % der Patienten waren weiblich, und das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 38,6 Jahre. 73 % der Patienten waren weiß, und 14 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Die meisten Patienten waren aktuelle (45,5 %) oder ehemalige (17,9 %) Raucher und wiesen einen BMI von ≥ 30 kg/m^2 auf (61,5 %).

Klinisches Ansprechen in der Post-Anti-TNF-Population
Die Behandlung mit Povorcitinib führte in Woche 12 im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (Tabelle 3). In der gepoolten Patientenpopulation nach einer Anti-TNF-Therapie war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein HiSCR50-Ansprechen erreichten, in den Povorcitinib-Gruppen mit 45 mg und 75 mg größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 3). Die klinischen Ansprechraten hielten bis Woche 54 an.

Tabelle 3: Ansprechen in den Studien STOP-HS1 und STOP-HS2 in Woche 12 (Anti-TNF-vorbehandelte ITT-Population)

	Gepoolte Daten (STOP-HS1 und STOP-HS2)		
	Placebo einmal täglich (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg einmal täglich (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg einmal täglich (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Hautschmerzen NRS30[d,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (-3,6; 19,9)
Schub[e,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) - 15,4 (-28,0; -2,8)	26 (22,8) - 18,9 (-31,4; -6,3)

[a] HiSCR50 wurde als eine Abnahme der AN-Zahl um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert ohne Anstieg der Anzahl der Abszesse oder der Tunnelgänge definiert.
[b] Nominal-95-%-Konfidenzintervalle (KI).
[c] HiSCR75 wurde als eine Abnahme der AN-Zahl um mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert ohne Anstieg der Anzahl der Abszesse oder der Tunnelgänge definiert.
[d] Bei den Studienteilnehmern mit einem NRS-Wert für Hautschmerzen von ≥ 3 zu Studienbeginn wurden die Endpunkte für Hautschmerzen gemessen. Als Hautschmerzen NRS30 wurde eine Verringerung des NRS-Wertes für Hautschmerzen um mindestens 30 % sowie eine Verringerung um mindestens 1 Einheit gegenüber dem Ausgangswert definiert. Bei den gepoolten Daten aus STOP-HS1 und STOP-HS2: N = 80 für Placebo, N = 102 für Povorcitinib 45 mg einmal täglich und N = 100 für 75 mg einmal täglich.
[e] Ein Schub wurde als ein Anstieg der Gesamtzahl der AN um mindestens 25 % gegenüber dem Ausgangswert sowie als ein Anstieg der Gesamtzahl der AN um mindestens 2 gegenüber dem Ausgangswert definiert; die Daten geben den Anteil der Patienten mit einem Schub über einen Zeitraum von 12 Wochen wieder.
[f] Patienten, die die Behandlung aus irgendeinem Grund abgebrochen haben oder bis Woche 12 systemische Antibiotika bei HS oder andere verbotene Medikamente erhalten haben, werden als Nicht-Responder oder als Patienten mit einem Schub eingestuft.

Klinisches Ansprechen in der gesamten ITT-Population
Der primäre Endpunkt (HiSCR50 in Woche 12) in der gesamten ITT-Population war sowohl in der STOP-HS1- als auch in der STOP-HS2-Studie sowie bei beiden Povorcitinib-Dosierungen (45 mg und 75 mg) statistisch signifikant.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Povofortay eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der

Behandlung von Hidradenitis suppurativa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis oder mehrerer Dosen wird Povorcitinib mit einer medianen T_{max} von 2 bis 4 Stunden resorbiert. Die Plasmakonzentrationen im Steady State werden innerhalb von 9 Tagen erreicht, wobei das Akkumulationsverhältnis zwischen dem 2,2- und 2,6-Fachen liegt. Die gleichzeitige Einnahme von Povorcitinib mit einer fettreichen Mahlzeit hatte bei den Dosierungen von 45 mg oder 75 mg keine klinisch relevante Auswirkung auf die Povorcitinib-Exposition (Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ um 8 % bis 14 % und der C_{max} um 6 % bis 13 %). In den klinischen Studien wurde Povorcitinib unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Povorcitinib über den untersuchten Dosisbereich (6 mg bis 225 mg) linear war.

Arzneimittelkonzentrationen in der Haut
Bei gesunden Studienteilnehmern waren die Konzentrationen des Arzneimittels im Hautgewebe und im Plasma nach oraler Gabe von einmal täglich 75 mg Povorcitinib mindestens 7 Tage (168 Stunden) nach der letzten Dosis vergleichbar.

Verteilung

Povorcitinib wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden, wobei die ungebundene Fraktion beim Menschen *ex vivo* 6,4 % beträgt. Povorcitinib weist eine begrenzte Verteilung in die Blutzellen auf, mit einem Blut-Plasma-Verhältnis der Gesamtradioaktivität von 0,656 bis 0,887. Povorcitinib bindet stark an Hautproteine, wobei die ungebundene Fraktion in dermatomiertem (Epidermis plus Dermis) humanem Hauthomogenat 4,2 % beträgt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) bei HS-Patienten 285,9 l.

Biotransformation

Die Ergebnisse der *in vitro* CYP-Phänotypisierung und des Metabolitenprofils zeigten, dass Povorcitinib hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wurde, wobei UGT1A4 und UGT1A3 in geringerem Maße dazu beitrugen. In einer Studie mit radioaktiv markiertem Wirkstoff am Menschen entfielen 69,3 % der gesamten Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Povorcitinib, wohingegen der einzige wichtige Metabolit (M12, Produkt der N-Glucuronidierung der Dimethylpyrazol-Gruppe) 25,9 % der zirkulierenden Gesamtradioaktivität ausmachte. Die pharmakologische Wirkung von Povorcitinib wird dem Ausgangsmolekül zugeschrieben. Bei Povorcitinib wurden keine aktiven Metaboliten festgestellt.

Elimination

Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von [^{14}C]-Povorcitinib wurde die Radioaktivität hauptsächlich über den Stuhl (59,2 %) und in geringerem Maße über den Urin (30,6 %) ausgeschieden. Intaktes Povorcitinib war der am häufigsten nachgewiesene Analyt in menschlichen Ausscheidungen (7,1 % im Urin und 29,1 % im Stuhl), während der am häufigsten vorkommende Metabolit (M3, Produkt der Hydroxylierung der Dimethylbipyrazol-Gruppe) 12 % der verabreichten Dosis ausmachte. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Povorcitinib lag zwischen 27 und 35 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Ethnie und ethnische Zugehörigkeit hatten keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Povorcitinib.

Nierenfunktionseinschränkung
Die C_{max} von Povorcitinib war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2) um 21 % geringer und die AUC um 20 % höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion, wobei die eGFR anhand der Formel für Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (*Modification of Diet in Renal Disease, MDRD*) berechnet wurde. Diese Veränderungen der Exposition werden als klinisch nicht relevant angesehen. Bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15 bis 89 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Studienteilnehmern mit ESRD lag die C_{max} von Povorcitinib vor der Hämodialyse um 36 % und nach der Hämodialyse um 31 % niedriger, und die AUC war im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion um 40 % bzw. 26 % geringer. Die Hämodialyse hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Povorcitinib. Diese Veränderungen der Exposition werden als klinisch nicht relevant angesehen, und aufgrund der geringfügig niedrigeren Plasmaexposition bestehen keine Sicherheitsbedenken.

Bei Studienteilnehmern mit ESRD, einschließlich derjenigen, die eine Hämodialyse erhalten, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung
Die AUC und C_{max} von Povorcitinib (gesamt bzw. ungebunden) im Plasma waren bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leber ähnlich wie bei gesunden Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Bei Studienteilnehmern mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leber (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Studienteilnehmern mit schwerer Einschränkung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) lagen die C_{max} und die AUC von ungebundenem Povorcitinib im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion um etwa 40 % bzw. 76 % höher. Aufgrund der erhöhten Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs beträgt die empfohlene Höchstdosis bei Studienteilnehmern mit schwerer Einschränkung der Leber 45 mg pro Tag (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Allgemeine Toxizität

In nichtklinischen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die auf die pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Povorcitinib zurückgeführt wurden.

Vorübergehende und reversible mikroskopische Befunde im Knochen wurden in einer 1-monatigen Toxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten sowie in einer 3-monatigen Studie an Long-Evans-Ratten beobachtet [das 40-Fache der humanen AUC bei der maximalen empfohlenen humanen Dosis (*maximum recommended human dose, MRHD*) von 75 mg] in einem Alter, das dem von adoleszenten Menschen ≥ 12 Jahre entspricht. Bei vergleichbaren Dosen in den 3- und 6-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten (bis zum 42-Fachen der humanen AUC bei der MRHD von 75 mg) wurden keine Knochenbefunde festgestellt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Hunden (vergleichbar mit Jugendlichen ≥ 12 Jahren; bis zum 9-Fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg) wurden keine Knochenbefunde beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Fertilität und zur frühen Embryonalentwicklung zeigte Povorcitinib bei männlichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Spermatogenese (Expositionen bis zum 37-Fachen der humanen AUC bei der MRHD von 75 mg). Povorcitinib führte zu unerwünschten Ereignissen hinsichtlich der weiblichen Fertilität (niedrigerer Fertilitätsindex, weniger Gelbkörper und Einnistungsstellen sowie erhöhte Verlustraten vor und nach der Einnistung). Diese Auswirkungen bildeten sich nach 3-wöchiger Behandlungsunterbrechung wieder zurück. Bei Expositionen, die dem 0,9-Fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg entsprachen, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung führte die orale Verabreichung von Povorcitinib an trächtigen Ratten und Kaninchen bei beiden Tierarten zu einer verminderten Überlebensrate der Embryonen und Föten (Verlust nach der Einnistung) sowie zu einem geringeren Fötusgewicht. Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz einer häufig auftretenden Skelettvariante (rudimentäre 14. Rippen) festgestellt. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden fetale Fehlbildungen beobachtet, die in direktem Zusammenhang mit Povorcitinib standen. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz einer häufigen angeborenen Fehlbildung (Omphalozele) festgestellt, die als Folge der Auswirkungen auf das Fötusgewicht angesehen wurde. Povorcitinib zeigte bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die das bis zu 4,1- bzw. 4,9-Fache der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg betrugen, keine nachteiligen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung zeigten trächtige Ratten, die die hohe Dosis erhielten (Expositionen, die dem 16-Fachen des AUC-Werts beim Menschen bei der MRHD von 75 mg entsprachen), Anzeichen einer Dystokie mit verlängerter Geburt, während die Nachkommen bei dieser Dosis ein geringeres Körpergewicht und eine geringere postnatale Überlebensrate aufwiesen. Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Vorder- und Hinterbeine, die mit den Obduktionsbefunden von Fehlstellungen der Pfoten und Skelettanomalien in Form von gekrümmten oder deformierten Gliedmaßenknochen übereinstimmte, führte zum vorzeitigen Einschläfern der Nachkommen am 21. Tag nach der Geburt (*postnatal day 21, PND 21*). Bei Expositionen, die dem 0,6-Fachen der menschlichen AUC bei der MRHD von 75 mg entsprachen, wurde keine Toxizität für die Mutter oder die Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Die Exposition der Nachkommen gegenüber Povorcitinib während der Laktationsphase wurde bestätigt. Das durchschnittliche Verhältnis der F1-Nachkommen zu den F0-Weibchen hinsichtlich der Povorcitinib-Plasmakonzentration 2 Stunden nach der Verabreichung am PND 10 lag zwischen 0,08 und 0,2.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Povofortay 45 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Copovidon (E1208)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)

Mittelkettige Triglyceride
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172)

Povofortay 75 mg Filmtabletten

Hypromellose (E464)
Copovidon (E1208)
Titandioxid (E171)
Macrogol (E1521)
Mittelkettige Triglyceride
Eisen(III)-oxid (E172)
Brillantblau FCF (E133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten. Jeder Umkarton enthält 28 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Povofortay 45 mg Filmtabletten
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg Filmtabletten
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor Markteinführung von Povofortay im jeweiligen Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und jedes anderen Aspektes des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Ziel des Programms ist es, das Bewusstsein von medizinischem Fachpersonal und Patienten für die Risiken von Herpes zoster und anderen schwerwiegenden sowie opportunistischen Infektionen, embryofetaler Toxizität nach Exposition in utero (Schwangerschaftsrisiko), Malignität, nichtmelanozytärem Hautkrebs, schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen und venöse Thromboembolien sowie für den Umgang mit diesen Risiken zu schärfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) stellt sicher, dass in allen Mitgliedstaaten, in denen Povofortay in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen von Gesundheitsberufen sowie Patienten und Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Povofortay verschreiben, abgeben oder anwenden, Zugang zu dem folgenden Informationspaket haben bzw. dieses erhalten:

Das Schulungsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe sollte das Folgende beinhalten:
• Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
• Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen
• Patientenkarte

Der **Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen** soll die folgenden wesentlichen Elemente enthalten:

- Allgemeiner einleitender Hinweis, dass der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe wichtige Informationen enthält, die bei der Besprechung mit Patienten im Zusammenhang mit der Verschreibung von Povorcitinib hilfreich sind. Die Broschüre informiert zudem über Maßnahmen, mit denen das Risiko für die Patienten hinsichtlich der wichtigsten Sicherheitsaspekte von Povorcitinib verringert werden kann.
- Angaben zu Indikation und Dosierung, die verdeutlichen sollen, bei welchen Patienten Povorcitinib angewendet werden sollte
- Hinweis für Angehörige von Gesundheitsberufen zur Aufklärung der Patienten über die Bedeutung der Patientenkarte
- Anwendung bei Patienten ab 65 Jahren
    - Hinweis zur Hervorhebung der Risiken bei diesen Patienten und zur Verwendung der 45-mg-Dosis

- *Risiko einer embryofetalen Toxizität nach einer Exposition im Mutterleib*
    - Hinweis, aus dem hervorgeht, dass bisher nur begrenzte Daten zur Anwendung von Povorcitinib bei Schwangeren vorliegen
    - Informationen dazu, wie das Expositionsrisiko während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter verringert werden kann, basieren auf folgenden Punkten: Povorcitinib ist während der Schwangerschaft kontraindiziert; Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, sowohl während der Behandlung als auch für einen Zeitraum von 4 Wochen nach der letzten Dosis Povorcitinib eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden; außerdem sollten Patientinnen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft bestätigt ist.

- *Risiko für Herpes zoster*
    - Hinweis zum Risiko eines Herpes zoster während der Behandlung mit Povorcitinib
    - Informationen zur Aufklärung von Patienten über Anzeichen und Symptome einer Infektion, auf die sie achten sollten, damit sie rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen können

- *Risiko schwerwiegender und opportunistischer Infektionen*
    - Hinweise zum Infektionsrisiko während der Behandlung mit Povorcitinib
    - Erklärung, dass Povorcitinib bei Patienten mit aktiven, schwerwiegenden systemischen Infektionen nicht angewendet werden darf
    - Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Infektionen bei Patienten ab 65 Jahren

    - Informationen dazu, wie sich das Infektionsrisiko durch bestimmte klinische Maßnahmen verringern lässt (welche Laborwerte als Grundlage für die Einleitung einer Behandlung mit Povorcitinib herangezogen werden sollten, Screening auf Tuberkulose (TB) und Impfung der Patienten gemäß den lokalen Richtlinien sowie Unterbrechung der Behandlung mit Povorcitinib im Falle einer Infektion)
    - Hinweise zur Vermeidung von Lebendimpfstoffen vor und während der Behandlung mit Povorcitinib
    - Informationen zur Aufklärung von Patienten über Anzeichen und Symptome einer Infektion, auf die sie achten sollten, damit sie rechtzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen können

- *Risiko für Malignität und nich-tmelanozytären Hautkrebs*
    - Hinweis, aus dem hervorgeht, dass Povorcitinib bei Patienten mit hohem Malignitätsrisiko nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen dafür, wer ein hohes Risiko hat
    - Hinweis zur Hervorhebung der Empfehlung, bei Patienten mit Risikofaktoren die niedrigste wirksame Dosis (45 mg) anzuwenden
    - Hinweis auf die Notwendigkeit regelmäßiger Hautuntersuchungen bei Patienten

- *Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse*
    - Hinweis, aus dem hervorgeht, dass Povorcitinib bei Patienten mit hohem Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nur angewendet werden sollte, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen, mit Beispielen dafür, wer ein hohes Risiko hat
    - Hinweis zur Hervorhebung der Empfehlung, bei Patienten mit Risikofaktoren die niedrigste wirksame Dosis (45 mg) anzuwenden
    - Hinweis, dass die Lipidwerte gemäß den klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden sollten

- *Risiko venöser Thromboembolien*
    - Beispiele für Risikofaktoren, die bei einem Patienten das Risiko für venöse Thromboembolien (einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie) erhöhen können und bei denen bei der Anwendung von Povorcitinib Vorsicht geboten ist
    - Vorsicht bei Hochrisikopatienten während der Behandlung mit Povorcitinib
    - Hinweis zur Hervorhebung der Empfehlung, bei Patienten mit Risikofaktoren die niedrigste wirksame Dosis (45 mg) anzuwenden
    - Hinweis, dass die Patienten regelmäßig auf Veränderungen des Risikos für venöse Thromboembolien untersucht werden sollten
    - Hinweise zur Notwendigkeit eines Abbruchs der Behandlung mit Povorcitinib, zur Beurteilung und zur angemessenen Behandlung einer venösen Thromboembolie, falls klinische Anzeichen einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie auftreten

Das Patienteninformationspaket sollte Folgendes enthalten:
• Gebrauchsinformation
• Patientenkarte

Die **Patientenkarte** muss die folgenden Kernaussagen enthalten:
- Kontaktdaten des Verschreibers von Povofortay
- Hinweis, dass die Patienten die Patientenkarte immer bei sich tragen und sie dem an ihrer Versorgung beteiligten medizinischen Fachpersonal (d. h. Ärzten, die Povorcitinib nicht verschreiben, medizinisches Fachpersonalersonal in der Notaufnahme usw.) vorlegen sollen
- Formulierungen zur Beschreibung von Povofortay (d. h., was es ist und wofür es angewendet wird)
- Gefahr von Infektionen:

    - Beschreibung der Anzeichen/Symptome von Infektionen, auf die der Patient achten muss, damit er sich an seinen Arzt wenden kann
    - Hinweis zur Aufklärung von Patienten und Ärzten über das Risiko von Lebendimpfstoffen bei Verabreichung unmittelbar vor und während der Behandlung mit Povofortay, einschließlich Beispielen für Lebendimpfstoffe
- Risiko von Blutgerinnseln in den Venen oder der Lunge:
    - Beschreibung der Anzeichen und Symptome von Blutgerinnseln in den Venen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie), auf die die Patienten achten müssen, damit sie unverzüglich einen Arzt aufsuchen können
- Risiko von Herzerkrankungen:
    - Beschreibung der Anzeichen und Symptome einer Herzerkrankung, auf die die Patienten achten müssen, damit sie sich an ihren Arzt wenden können
- Hinweis auf das Krebsrisiko. Erinnerung an das Hautkrebsrisiko: die Patienten sollten ihren Arzt informieren, wenn sie neue Hautveränderungen bemerken
- Hinweise dazu, wie das Expositionsrisiko während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter verringert werden kann
    - Povofortay ist während der Schwangerschaft kontraindiziert; Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, sowohl während der Behandlung als auch für einen Zeitraum von 4 Wochen nach dem Absetzen von Povofortay eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden; außerdem sollten Patientinnen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich zu informieren, wenn sie vermuten, schwanger zu sein oder eine Schwangerschaft bestätigt ist.
        - Ein Hinweis darauf, dass Verhütungsmittel angewendet werden, dass Povofortay während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass die behandelnden Ärzte informiert werden müssen, falls während der Einnahme von Povofortay eine Schwangerschaft eintritt
- Hinweis, aus dem die Notwendigkeit einer labortechnischen Überwachung hervorgeht

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 45 mg Filmtabletten
Povorcitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 45 mg Povorcitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Die Tablette darf nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2067/001 28 Filmtabletten
EU/1/26/2067/002 98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

povofortay 45 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 45 mg Tabletten
Povorcitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Incyte (als Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 75 mg Filmtabletten
Povorcitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 75 mg Povorcitinib (als Phosphat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
98 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Die Tablette darf nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2067/003 28 Filmtabletten
EU/1/26/2067/004 98 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

povofortay 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL - VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

Blisterpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 75 mg Tabletten
Povorcitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Incyte (als Logo)

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Povofortay 45 mg Filmtabletten
Povofortay 75 mg Filmtabletten
Povorcitinib

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Povofortay und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Povofortay beachten?
3. Wie ist Povofortay einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Povofortay aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Povofortay und wofür wird es angewendet?

Was ist Povofortay?
Povofortay enthält den Wirkstoff Povorcitinib, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als Janus-Kinase-Hemmer bezeichnet werden und zur Linderung von Entzündungen beitragen.

Povofortay wird zur Behandlung einer Erkrankung namens Hidradenitis suppurativa angewendet, die manchmal auch als Acne inversa bezeichnet wird. Es wird bei Erwachsenen angewendet, bei denen sich die Erkrankung unter einer sogenannten Anti-TNF-Therapie nicht ausreichend gebessert hat oder die eine solche Behandlung nicht erhalten können.

Hidradenitis suppurativa ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die schmerzhafte Hautveränderungen verursacht, darunter:
- Knoten (Geschwülste)
- Abszesse (mit Flüssigkeit gefüllte Furunkel)
- Tunnel (Kanäle unter der Haut, die entstehen, wenn sich Geschwülste oder Furunkel miteinander verbinden), aus denen Flüssigkeit austreten (ausfließen) kann, was einen unangenehmen Geruch oder Juckreiz verursacht.

Am häufigsten sind bestimmte Hautbereiche betroffen, wie beispielsweise unter den Brüsten, in den Achselhöhlen, an den Innenseiten der Oberschenkel, in der Leistengegend und am Gesäß. In den betroffenen Bereichen können Narben entstehen.

Der Wirkstoff in Povofortay, Povorcitinib, wirkt, indem er die Aktivität eines Enzyms (Proteins) im Körper namens „JAK1“ (Janus-Kinase 1) hemmt, das an Entzündungsvorgängen beteiligt ist. Durch

die Hemmung dieses Enzyms trägt Povorcitinib dazu bei, die durch Hidradenitis suppurativa verursachten Läsionen und Schmerzen zu lindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Povofortay beachten?

Povofortay darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie allergisch gegen Povorcitinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer aktiven schwerwiegenden Infektion leiden, einschließlich Tuberkulose
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal bevor Sie Povofortay einnehmen, wenn Sie:
- älter als 65 Jahre sind. Patienten ab 65 Jahren haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Infektionen, Herzprobleme, einschließlich Herzinfarkt, und bestimmte Krebsarten. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen, ob Povofortay für Sie geeignet ist.
- eine Infektion haben oder häufig unter Infektionen leiden. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Symptome einer Infektion auftreten, wie z. B. Fieber, Wunden, die sich von Ihren üblichen Hidradenitis-suppurativa-Wunden unterscheiden, stärkere Müdigkeit als gewöhnlich oder Zahnprobleme. Povofortay kann die Abwehrkraft Ihres Körpers gegen Infektionen schwächen, eine bestehende Infektion verschlimmern oder das Risiko einer neuen Infektion erhöhen. Wenn Sie an Diabetes leiden oder 65 Jahre oder älter sind, besteht für Sie möglicherweise ein erhöhtes Infektionsrisiko.
- Tuberkulose haben oder hatten oder engen Kontakt zu einer Person mit Tuberkulose hatten. Ihr Arzt untersucht Sie vor Beginn der Behandlung mit Povofortay auf Tuberkulose und führt möglicherweise während der Behandlung mit Povofortay weitere Untersuchungen durch. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn während der Behandlung mit Povofortay anhaltender Husten, Fieber, nächtliches Schwitzen oder Gewichtsverlust auftreten, da dies Anzeichen einer Tuberkulose sein können.
- eine Herpes-Zoster-Infektion (Gürtelrose) hatten, da Povofortay ein Wiederauftreten dieser Erkrankung begünstigen kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein schmerzhafter Hautausschlag mit Bläschen auftritt, da dies Anzeichen für eine Gürtelrose sein können.
- Hepatitis B oder C haben oder hatten.
- sich kürzlich haben impfen lassen oder eine Impfung planen. Der Grund dafür ist, dass bestimmte Impfstoffe, die als Lebendimpfstoffe bezeichnet werden, während der Anwendung von Povofortay nicht empfohlen werden.
- Krebs haben oder in der Vergangenheit hatten, rauchen oder in der Vergangenheit geraucht haben. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen, ob Povofortay für Sie geeignet ist.
- weißer Hautkrebs wurde bei Patienten, die Povofortay einnehmen, beobachtet. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise empfehlen, sich während der Einnahme von Povofortay regelmäßig einer Hautuntersuchung zu unterziehen. Sollten während oder nach der Behandlung neue Hautveränderungen auftreten oder sich das Erscheinungsbild bestehender Hautveränderungen verändern, informieren Sie Ihren Arzt.
- Herzprobleme haben oder hatten. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen, ob Povofortay für Sie geeignet ist.
- bereits Blutgerinnsel in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie) hatten oder ein erhöhtes Risiko dafür haben (z. B. wenn Sie kürzlich eine größere Operation hatten, wenn Sie hormonelle Verhütungsmittel oder eine Hormonersatztherapie anwenden oder wenn bei Ihnen oder Ihren nahen Verwandten eine Gerinnungsstörung festgestellt wurde). Ihr Arzt bespricht mit Ihnen, ob Povofortay für Sie geeignet ist. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine Schwellung in Bein oder Arm, Beinschmerzen oder Druckempfindlichkeit, Rötungen oder Verfärbungen in Bein oder Arm, Brustschmerzen oder Schmerzen im oberen Rückenbereich, Atemnot oder Atembeschwerden auftreten, da dies Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein können.

Blutuntersuchungen
Ihr Arzt wird vor oder während der Behandlung mit Povofortay Blutuntersuchungen durchführen und Ihre Behandlung gegebenenfalls anpassen.

Kinder und Jugendliche
Wenden Sie Povofortay bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht an, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von Povofortay zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Das liegt daran, dass manche Arzneimittel die Wirksamkeit von Povofortay abschwächen oder das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen können. Es ist sehr wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker sprechen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
- Clarithromycin, Rifampicin oder Erythromycin: Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol oder Fluconazol: Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Cenobamat, Phenobarbital, Phenytoin oder Primidon: Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen
- Metamizol: Arzneimittel zur Schmerzbehandlung
- Ciclosporin, biologische Immunmodulatoren oder andere Janus-Kinase-Hemmer: Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Empfängnisverhütung bei Frauen
Wenn Sie schwanger werden können, müssen Sie während der Behandlung mit Povofortay und mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ihr Arzt kann Sie über geeignete Verhütungsmethoden beraten.

Schwangerschaft
Nehmen Sie Povofortay nicht ein, wenn Sie schwanger sind, da es dem ungeborenen Kind schaden kann. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie während der Behandlung schwanger werden oder vermuten, dass Sie schwanger sind.

Stillzeit
Povofortay darf nicht während der Stillzeit angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht oder Auswirkungen auf gestillte Säuglinge hat.

Fortpflanzungsfähigkeit
Die Auswirkungen von Povorcitinib auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Povofortay bei Frauen, die schwanger werden können, zu vorübergehenden Fruchtbarkeitsproblemen führen kann. Dieser Effekt geht zurück, sobald die Behandlung beendet wird

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es wird nicht davon ausgegangen, dass Povofortay Ihre Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

Povofortay enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Povofortay einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Empfohlene Dosis
Die empfohlene Dosis von Povofortay ist entweder 45 mg oder 75 mg einmal täglich. Ihr Arzt entscheidet anhand Ihres Gesundheitszustands und Ihrer Krankengeschichte, welche Dosis für Sie geeignet ist. Abhängig von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt weitere Dosisanpassungen empfehlen.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit oder ohne Nahrung. Die Tablette darf nicht zerkleinert, geteilt oder zerkaut werden.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie lange Sie Povofortay einnehmen müssen.

Sollte sich Ihre Erkrankung nach 12 Wochen Behandlung nicht verbessert haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie eine größere Menge von Povofortay eingenommen haben, als Sie sollten
Sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Povofortay vergessen haben
- Nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern, sofern bis zur nächsten Dosis mindestens 12 Stunden verbleiben.
- Wenn Ihre nächste Dosis in weniger als 12 Stunden fällig ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie Ihre nächste Dosis wie gewohnt ein, sobald sie fällig ist.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Povofortay abbrechen
Povofortay sollte nicht abgesetzt werden, ohne dass Sie zuvor mit Ihrem Arzt darüber sprechen. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, können die Symptome der Hidradenitis suppurativa wieder auftreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Infektionen der oberen Atemwege (Nase und Rachen)
- Akne

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
- Entzündung der Haarfollikel (Follikulitis)
- Harnwegsinfektion
- erhöhte Blutfettwerte (Cholesterin) durch Blutuntersuchung nachgewiesen
- Kopfschmerzen
- erhöhter Kreatinphosphokinase-Spiegel (CPK) im Blut (ein Enzym, das bei einer Muskelschädigung ins Blut freigesetzt wird)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)
- Gürtelrose (Herpes zoster; ein schmerzhafter, blasenbildender Hautausschlag an einer Körperstelle)
- niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen durch Blutuntersuchungen nachgewiesen
- niedrige Anzahl an Blutplättchen durch Blutuntersuchung nachgewiesen
- erhöhte Leberenzyme durch Blutuntersuchungen nachgewiesen (ALT und AST erhöht)

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Povofortay aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Povofortay enthält
Der Wirkstoff ist Povorcitinib.

Povofortay 45 mg Tabletten
- Jede Tablette enthält Povorcitinib-Phosphat, entsprechend 45 mg Povorcitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose und Magnesiumstearat (siehe Abschnitt 2 „Povofortay enthält Natrium“)
  - Filmbeschichtung: Hypromellose (E464), Copovidon (E1208), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), mittelkettige Triglyceride, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E172)

Povofortay 75 mg Tabletten
- Jede Tablette enthält Povorcitinib-Phosphat, entsprechend 75 mg Povorcitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Hypromellose, Magnesiumstearat (siehe Abschnitt 2 „Povofortay enthält Natrium“)
  - Filmbeschichtung: Hypromellose (E464), Copovidon (E1208), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), mittelkettige Triglyceride, Brillantblau FCF (E133) und Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Povofortay aussieht und Inhalt der Packung
Povofortay 45-mg-Filmtabletten sind hellrosa bis rosa, ovale Tabletten mit den Maßen von ca. 16 mm × 8 mm und mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „45“ auf der anderen.

Povofortay 75-mg-Filmtabletten sind hellviolette bis violette, ovale Tabletten mit den Maßen von ca. 16 mm × 8 mm, mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „75“ auf der anderen.

Die Tabletten sind in Blisterpackungen aus PVC/PCTFE/Aluminium verpackt. Jeder Umkarton enthält 28 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.