ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ποβορσιτινίμπης (ως φωσφορικής).

Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ποβορσιτινίμπης (ως φωσφορικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό ροζ έως ροζ, ωοειδές δισκίο, περίπου 16 mm x 8 mm, με χαραγμένο το «INCY» στη μία πλευρά και το «45» στην άλλη πλευρά.

Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό μοβ έως μοβ, ωοειδές δισκίο, περίπου 16 mm x 8 mm, με χαραγμένο το «INCY» στη μία πλευρά και το «75» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Povofortay ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού μέτριας έως βαριάς διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας (ανάστροφη ακμή) σε ενήλικες που έχουν ανταποκριθεί ανεπαρκώς ή που έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη σε θεραπεία με αντι-TNF.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Δοσολογία

Η δόση είναι 45 mg ή 75 mg μία φορά την ημέρα, ανάλογα με τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς:

- Συνιστάται δόση 45 mg μία φορά την ημέρα για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (ΜΑΚΣ) και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Μια δόση των 75 mg μία φορά την ημέρα μπορεί να είναι κατάλληλη για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου που δεν διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΦΘΕ, ΜΑΚΣ και κακοήθειας (βλ. παράγραφο 4.4)
- Μια δόση των 75 mg μία φορά την ημέρα μπορεί επίσης να είναι κατάλληλη για ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη δόση των 45 mg μία φορά την ημέρα.
- Για τη διατήρηση της ανταπόκρισης θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας. Οι ασθενείς με αρχική μερική ανταπόκριση την εβδομάδα 12 ενδέχεται να εμφανίσουν στη συνέχεια βελτίωση με τη συνέχιση της θεραπείας.

Εάν ενδείκνυται η επανάληψη της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη, θα πρέπει να ακολουθούνται οι παραπάνω οδηγίες σχετικά με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας.

Έναρξη της θεραπείας
Η θεραπεία με ποβορσιτινίμπη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9$/l, απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) $< 1 \times 10^3/mm^3$ ή οι οποίοι έχουν τιμή αιμοσφαιρίνης < 8 g/dl (βλ. παράγραφο 4.4).

Εργαστηριακή παρακολούθηση

Οι οδηγίες για την εργαστηριακή παρακολούθηση και την έναρξη ή την προσωρινή διακοπή της δόσης παρέχονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Εργαστηριακές εξετάσεις και οδηγίες παρακολούθησης

Εργαστηριακή εξέταση	**Ενέργεια**	**Οδηγίες παρακολούθησης**
Πλήρης γενική αίματος, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC)	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9$/l. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέλθει σε επίπεδο πάνω από αυτή την τιμή.	Πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα ανάλογα με τη διαχείριση του εκάστοτε ασθενούς.
	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν η Hb είναι < 8 g/dl. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις η Hb επανέλθει σε επίπεδο πάνω από αυτή την τιμή.	
	Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν ο ANC είναι $< 1 \times 10^3/mm^3$. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου μόλις ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανέλθει σε επίπεδο πάνω από αυτή την τιμή.	

Εργαστηριακή εξέταση	Ενέργεια	Οδηγίες παρακολούθησης
Λιπίδια	Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες για την υπερλιπιδαιμία.	

Προσωρινή διακοπή της θεραπείας
Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει σοβαρή λοίμωξη, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι η λοίμωξη να τεθεί υπό έλεγχο (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδέχεται να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης για τη διαχείριση ανωμαλιών στις εργαστηριακές εξετάσεις, όπως περιγράφεται στον πίνακα 1.

Παράλειψη δόσεων
Εάν μια δόση παραλειφθεί, θα πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να λάβουν τη δόση το συντομότερο δυνατόν, εκτός εάν απομένουν λιγότερες από 12 ώρες πριν από την επόμενη δόση, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε. Κατόπιν, η χορήγηση της δόσης θα πρέπει να συνεχιστεί στη συνήθη προγραμματισμένη ώρα.

Αλληλεπιδράσεις
Για τους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4, η συνιστώμενη δόση είναι 45 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με τη χρόνια χρήση ισχυρών συστηματικών επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι
Για τους ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η συνιστώμενη δόση είναι 45 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΝΝΤΣ) (βλ. παράγραφο 5.2).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία Α κατά Child-Pugh) ή μέτρια (κατηγορία Β κατά Child-Pugh) έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2). Για τους ασθενείς με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh), η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 45 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός
Δεν υπάρχει σχετική χρήση της ποβορσιτινίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών για τη θεραπεία της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ποβορσιτινίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας από 12 έως κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν πρέπει να κόβονται, να θρυμματίζονται ή να μασώνται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
Ενεργές σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ενεργού φυματίωσης (ΤΒ) (βλ. παράγραφο 4.4).
Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες σε ασθενείς:
- ηλικίας 65 ετών και άνω,
- ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (όπως τρέχοντες ή πρώην χρόνιοι καπνιστές),
- ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας).

Σοβαρές λοιμώξεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ποβορσιτινίμπη έχουν αναφερθεί λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Καθώς υπάρχει υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων στους ηλικιωμένους και στον πληθυσμό των διαβητικών ατόμων γενικά, απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία των ηλικιωμένων και των ασθενών με διαβήτη. Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες (βλ. παράγραφο 4.2).

Η θεραπεία με ποβορσιτινίμπη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πριν από την έναρξη της ποβορσιτινίμπης όσον αφορά τους ασθενείς:
- με χρόνιες ή υποτροπιάζουσες λοιμώξεις
- που έχουν εκτεθεί στη φυματίωση (ΤΒ)
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης
- που έχουν ζήσει ή ταξιδέψει σε περιοχές με ενδημική ΤΒ ή ενδημικές μυκητιάσεις, ή
- με υποκείμενες παθήσεις, οι οποίες μπορεί να τους προδιαθέτουν για λοίμωξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά ως προς την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης, τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη όσο και μετά από αυτήν. Ένας ασθενής ο οποίος εμφανίζει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να υποβάλλεται σε άμεσες και πλήρεις διαγνωστικές εξετάσεις, και θα πρέπει να ξεκινά η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και η θεραπεία με ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη αγωγή. Η χορήγηση ποβορσιτινίμπης μπορεί να συνεχιστεί μόλις η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο.

Φυματίωση
Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για ΤΒ πριν από την έναρξη της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη. Η ποβορσιτινίμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό ΤΒ (βλ. παράγραφο 4.3). Σε ασθενείς με λανθάνουσα ΤΒ που δεν αντιμετωπίστηκε στο παρελθόν ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από ΤΒ θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής κατά της ΤΒ πριν από την έναρξη χορήγησης της ποβορσιτινίμπης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων της ΤΒ.

Επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων
Σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκε επανενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ιού του έρπητα (π.χ. έρπης ζωστήρας) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν κάποιος ασθενής εμφανίσει έρπητα ζωστήρα, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας μέχρι το επεισόδιο να αποδράμει.

Ο έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και η παρακολούθηση για επανενεργοποίηση θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη. Οι ασθενείς με ενδείξεις λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β ή Γ αποκλείστηκαν από τις μελέτες για την ποβορσιτινίμπη. Εάν υπάρχει ένδειξη επανενεργοποίησης, θα πρέπει να ζητηθεί η γνώμη ηπατολόγου.

Κακοήθεια

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένης της ποβορσιτινίμπης, έχουν αναφερθεί κακοήθειες.

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμπη (έναν άλλο από στόματος αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών, ιδιαίτερα καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (ΜΜΚΔ), με την τοφασιτινίμπη σε σύγκριση με τους αναστολείς παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF).

Σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, ασθενείς που είναι τρέχοντες ή πρώην χρόνιοι καπνιστές, ή άτομα με άλλους παράγοντες κινδύνου για κακοήθεια (π.χ. τρέχουσα κακοήθεια ή ιστορικό κακοήθειας), η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (ΜΜΚΔ)
Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ποβορσιτινίμπη έχουν αναφερθεί ΜΜΚΔ. Συνιστάται η περιοδική εξέταση του δέρματος για όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα εκείνους που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος.

Φλεβική θρομβοεμβολή (ΦΘΕ)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ποβορσιτινίμπη έχουν αναφερθεί συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ).

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμπη (έναν άλλο αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενο υψηλότερο ποσοστό ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων ΕΒΦΘ και ΠΕ, με την τοφασιτινίμπη σε σύγκριση με τους αναστολείς TNF.

Σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή κινδύνου για κακοήθειες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (ΜΑΚΣ)» και «Κακοήθεια»), η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή κινδύνου για κακοήθειες, η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή κινδύνου για κακοήθειες περιλαμβάνουν προηγούμενη ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυασμένων ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, κληρονομική διαταραχή της πηκτικότητας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη, για την αξιολόγηση μεταβολών στον κίνδυνο για ΦΘΕ.

Να αξιολογείτε άμεσα τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε οριστικά την ποβορσιτινίμπη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (ΜΑΚΣ)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ποβορσιτινίμπη έχουν παρατηρηθεί ΜΑΚΣ.

Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμπη (έναν άλλο αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω, με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ΜΑΚΣ, οριζόμενων ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με την τοφασιτινίμπη σε σύγκριση με τους αναστολείς TNF.

Συνεπώς, σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, ασθενείς που είναι τρέχοντες ή πρώην χρόνιοι καπνιστές και ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Αιματολογικές ανωμαλίες

Στις κλινικές μελέτες με την ποβορσιτινίμπη αναφέρθηκαν αριθμοί αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9$/l, τιμή ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 και αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά, ή θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9$/l, τιμή ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 ή αιμοσφαιρίνη < 8 g/dl (βλ. παράγραφο 4.2). Η πλήρης γενική αίματος θα πρέπει να παρακολουθείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα ανάλογα με τη διαχείριση του εκάστοτε ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2).

Λιπίδια

Σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με ποβορσιτινίμπη έχουν αναφερθεί δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις παραμέτρους των λιπιδίων του αίματος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με μη φυσιολογικές λιπιδαιμικές παραμέτρους θα πρέπει να παρακολουθούνται περαιτέρω και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.2). Η επίδραση αυτών των αυξήσεων των λιπιδαιμικών παραμέτρων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δεν έχει προσδιοριστεί.

Εμβολιασμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ανταπόκριση στον εμβολιασμό σε ασθενείς που λαμβάνουν ποβορσιτινίμπη. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εμβολίων με ζώντες, εξασθενημένους ιούς κατά τη διάρκεια ή ακριβώς πριν από τη θεραπεία. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, συνιστάται οι ασθενείς να έχουν κάνει όλα τους τα εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων των προφυλακτικών εμβολίων κατά του έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον εμβολιασμό.

Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω

Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου για ΜΑΚΣ, κακοήθειες, σοβαρές λοιμώξεις και θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, όπως έχει παρατηρηθεί σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη για την τοφασιτινίμπη (έναν άλλο αναστολέα JAK), η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες.

Ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Ο συνδυασμός με βιολογικούς ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες, ισχυρά ανοσοκατασταλτικά, όπως η κυκλοσπορίνη, ή άλλους αναστολείς των κινασών Janus (JAK) δεν έχει μελετηθεί. Η ταυτόχρονη χρήση τους με την ποβορσιτινίμπη δεν συνιστάται, καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος αθροιστικής ανοσοκαταστολής.

Συνδυασμός με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4

Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με τη χρόνια χρήση ισχυρών συστηματικών επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο
Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ποβορσιτινίμπης

Η ποβορσιτινίμπη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4. Συνεπώς, η έκθεση στην ποβορσιτινίμπη στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστεί από φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ισχυρά ή επάγουν ισχυρά το CYP3A4.

Συγχορήγηση με ισχυρούς συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4
Η έκθεση στην ποβορσιτινίμπη αυξάνεται όταν αυτή συγχορηγείται με ισχυρούς συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η κλαριθρομυκίνη, η ιτρακοναζόλη, η κετοκοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη). Σε μια κλινική μελέτη, η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με ιτρακοναζόλη οδήγησε σε αύξηση κατά 83% της $AUC_{0-\infty}$ της ποβορσιτινίμπης, χωρίς κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στη C_{max} της ποβορσιτινίμπης. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με ισχυρούς συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4, η συνιστώμενη δόση είναι 45 mg μία φορά την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Συγχορήγηση με μέτριους συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4
Η έκθεση στην ποβορσιτινίμπη αυξάνεται όταν αυτή συγχορηγείται με μέτριους συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η ερυθρομυκίνη και η φλουκοναζόλη). Με χρήση μοντελοποίησης της φαρμακοκινητικής βασισμένης στη φυσιολογία (PBPK), αυτοί οι αναστολείς προβλέπεται ότι θα αυξήσουν την $AUC_{0-\infty}$ της ποβορσιτινίμπης χωρίς κλινικά σημαντικό αντίκτυπο στη C_{max} της ποβορσιτινίμπης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ποβορσιτινίμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτριους συστηματικούς αναστολείς του CYP3A4.

Συγχορήγηση με ισχυρούς συστηματικούς επαγωγείς του CYP3A4
Η έκθεση στην ποβορσιτινίμπη μειώνεται όταν αυτή συγχορηγείται με ισχυρούς συστηματικούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως η ριφαμπικίνη και η φαινυτοΐνη), πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση της ποβορσιτινίμπης. Σε μια κλινική μελέτη, η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} και την $AUC_{0-\infty}$ της ποβορσιτινίμπης κατά περίπου 46% και 80%, αντίστοιχα. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με τη χρόνια χρήση ισχυρών συστηματικών επαγωγέων του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

Συγχορήγηση με μέτριους συστηματικούς επαγωγείς του CYP3A4
Η έκθεση στην ποβορσιτινίμπη ενδέχεται να μειωθεί όταν αυτή συγχορηγείται με μέτριους συστηματικούς επαγωγείς του CYP3A4 (όπως η κενομπαμάτη, η μεταμιζόλη, η φαινοβαρβιτάλη και η πριμιδόνη), πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση της ποβορσιτινίμπης. Το μοντέλο PBPK προέβλεψε ότι η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης μετά από πολλαπλές δόσεις

εφαβιρένζης (ενός μέτριου επαγωγέα του CYP3A4) οδήγησε σε περίπου 15% και 58% μείωση στη C_{max} και την AUC της ποβορσιτινίμπης, αντίστοιχα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν μεταβολές στην ενεργότητα της νόσου, εάν η ποβορσιτινίμπη συγχορηγείται με μέτριους συστηματικούς επαγωγείς του CYP3A4.

Δυνατότητα της ποβορσιτινίμπης να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η ποβορσιτινίμπη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές στις εκθέσεις στα από στόματος αντισυλληπτικά (π.χ. λεβονοργεστρέλη και αιθινυλοιστραδιόλη) ή στα υποστρώματα του μεταφορέα εκροής BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη) ή των νεφρικών μεταφορέων OCT2/MATE1/MATE2-K (π.χ. μετφορμίνη).

In vitro, η ποβορσιτινίμπη είναι αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η συγχορήγηση της διγοξίνης (ενός ευαίσθητου υποστρώματος της P-gp) με μια εφάπαξ δόση 75 mg ποβορσιτινίμπης αύξησε την AUC_{0-t} και τη C_{max} της διγοξίνης κατά περίπου 26% και 38%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο της διγοξίνης. Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της ποβορσιτινίμπης με τη διγοξίνη. Η επίδραση της ποβορσιτινίμπης στη φαρμακοκινητική άλλων υποστρωμάτων της P-gp δεν έχει αξιολογηθεί. Απαιτείται προσοχή, καθώς τα επίπεδα των υποστρωμάτων της P-gp με στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η δαβιγατράνη, ενδέχεται να αυξηθούν.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση.

Το Povofortay δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ποβορσιτινίμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Povofortay αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ποβορσιτινίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι μπορεί να προκύψει έκθεση στην ποβορσιτινίμπη κατά τη διάρκεια της γαλουχίας (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Povofortay αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση της ποβορσιτινίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει διερευνηθεί. Σε μελέτες σε αρουραίους, η ποβορσιτινίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών, αλλά οδήγησε σε αναστρέψιμες επιδράσεις στη γονιμότητα των θηλυκών (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Povofortay δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (14,0%) και η ακμή (11,1%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες της ποβορσιτινίμπης βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές (πίνακας 2). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10) και όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100).

Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού[α]
	Συχνές	Μόλυνση των θυλακίων, Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
	Όχι συχνές	Έρπης ζωστήρας[β]
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Συχνές	Υπερλιπιδαιμία[γ]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Ακμή[δ]
Διερευνήσεις	Συχνές	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης > 3 × ULN[ε], Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση > 3 × ULN[ε]

α Περιλαμβάνει τη λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, την ιογενή λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, τη ρινοφαρυγγίτιδα, τη λοίμωξη της αναπνευστικής οδού και το στοματοφαρυγγικό άλγος.

β Περιλαμβάνει τον έρπητα ζωστήρα και τον ζωστήρα οφθαλμικό. Βλ. παρακάτω στις *«Λοιμώξεις»*.

γ Περιλαμβάνει την υπερλιπιδαιμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπερχοληστερολαιμία.

δ Περιλαμβάνει την ακμή, τη δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και την ακμή κυστική.

ε Περιλαμβάνει μεταβολές που ανιχνεύθηκαν κατά την εργαστηριακή παρακολούθηση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 28,2% των ασθενών που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης, στο 35% των ασθενών που έλαβαν 75 mg ποβορσιτινίμπης και στο 24,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι λοιμώξεις ήταν στην πλειονότητά τους μη σοβαρές, ήπιες έως μέτριες σε βαρύτητα και δεν οδήγησαν σε οριστική διακοπή της ποβορσιτινίμπης. Η επίπτωση των αναφερόμενων από ασθενείς ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονταν με λοιμώξεις στις ομάδες των 45 mg και 75 mg, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν: λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (13,3% και 14,7% έναντι 10,1%), μόλυνση των θυλακίων (1,2% και 3,7% έναντι 1%), λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (3,4% και 2,2% έναντι 1,5%), έρπης ζωστήρας (0,5% και 0,7% έναντι 0%). Στη συνολική περίοδο θεραπείας, για έως 54 εβδομάδες, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 49,2% των ασθενών (65,2 ανά 100 ασθενοέτη) που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης και στο 55,1% των ασθενών (71,9 ανά 100 ασθενοέτη) που έλαβαν 75 mg ποβορσιτινίμπης.

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), τα περισσότερα συμβάντα έρπητα ζωστήρα αφορούσαν ένα μόνο δερμοτόμιο και ήταν μη σοβαρά, ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα, και δεν οδήγησαν σε οριστική διακοπή της ποβορσιτινίμπης. Για διάστημα έως 12 εβδομάδων, η συχνότητα επίπτωσης του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης ήταν 2,2 ανά 100 ασθενοέτη, στους ασθενείς που έλαβαν 75 mg ήταν 3,3 ανά 100 ασθενοέτη και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 0 ανά 100 ασθενοέτη. Στη συνολική περίοδο θεραπείας, για έως 54 εβδομάδες, η συχνότητα επίπτωσης του έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης ήταν 2,5 ανά 100 ασθενοέτη και στους ασθενείς που έλαβαν 75 mg ήταν 2,6 ανά 100 ασθενοέτη.

Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, η συχνότητα επίπτωσης των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0 ανά 100 ασθενοέτη στους ασθενείς που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης, 2,2 ανά 100 ασθενοέτη, στους ασθενείς που έλαβαν 75 mg, και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 6,6 ανά 100 ασθενοέτη. Στη συνολική περίοδο θεραπείας, για έως 54 εβδομάδες, η συχνότητα επίπτωσης των σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης ήταν 1,1 ανά 100 ασθενοέτη και στους ασθενείς που έλαβαν 75 mg ήταν 2,6 ανά 100 ασθενοέτη.

Αύξηση της CPK
Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, αναφέρθηκε αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) αίματος στο 3,2% των ασθενών που έλαβαν 45 mg ποβορσιτινίμπης, στο 2,7% των ασθενών που έλαβαν 75 mg ποβορσιτινίμπης και στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν παροδικές και καμία δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας.

Αυξήσεις των λιπιδίων
Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, σημειώθηκε αύξηση σχετιζόμενη με τη δόση στη χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης (LDL-c), στην ολική χοληστερόλη και στην υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης (HDL-c) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις παρατηρήθηκαν εντός 6 εβδομάδων και παρέμειναν σταθερές στη συνέχεια, έως την εβδομάδα 54. Δεν σημειώθηκε σημαντική μεταβολή στον λόγο HDL/LDL ή στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στους ασθενείς που έλαβαν ποβορσιτινίμπη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συμβάντα σχετιζόμενα με υπερλιπιδαιμία σημειώθηκαν στο 2,7% των ασθενών που εκτέθηκαν στα 45 mg ποβορσιτινίμπης, στο 2,0% των ασθενών που εκτέθηκαν στα 75 mg και στο 2,2% των ασθενών που εκτέθηκαν στο εικονικό φάρμακο, και κανένα από αυτά δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουδετεροπενία
Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, σημειώθηκε ουδετεροπενία στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν 75 mg και στο 0,0% των ασθενών που έλαβαν 45 mg ή εικονικό φάρμακο. Οι σχετιζόμενες με τη δόση μεταβολές στον αριθμό των ουδετερόφιλων ήταν παροδικές και παρατηρήθηκαν εντός 3 εβδομάδων, μετά τις οποίες ο αριθμός των ουδετερόφιλων επανήλθε στο αρχικό επίπεδο, παρά τη συνέχιση της θεραπείας. Δεν υπήρξε σαφής συσχέτιση μεταξύ της ουδετεροπενίας και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων.

Θρομβοπενία
Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, σημειώθηκε θρομβοπενία στο 1,0% των ασθενών που έλαβαν 75 mg και στο 0,0% των ασθενών που έλαβαν 45 mg ή εικονικό φάρμακο. Οι σχετιζόμενες με τη δόση μεταβολές στους αριθμούς των αιμοπεταλίων ήταν παροδικές και παρατηρήθηκαν εντός 3 εβδομάδων, μετά τις οποίες ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανήλθε στο αρχικό επίπεδο, παρά τη συνέχιση της θεραπείας.

Αυξημένες τρανσαμινάσες
Σε μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (STOP-HS1 και STOP-HS2), για έως 12 εβδομάδες, σημειώθηκαν συμβάντα αυξημένων τιμών ALT (> 3 × ULN) στο 0,7% των ασθενών που έλαβαν 75 mg, στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν 45 mg και στο 0,0% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αυξημένες τιμές AST (> 3 × ULN) σημειώθηκαν στο 0,5% των ασθενών που έλαβαν

75 mg ή 45 mg και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν παροδικές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες, η ποβορσιτινίμπη χορηγήθηκε με εφάπαξ από στόματος δόσεις έως τα 450 mg μία φορά την ημέρα (6 φορές τη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο των 75 mg μία φορά την ημέρα) και με πολλαπλές από στόματος δόσεις έως τα 120 mg μία φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις και δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένες τοξικότητες. Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής σε υγιείς ενήλικες συμμετέχοντες υποδεικνύουν ότι αναμένεται να αποβληθεί περισσότερο από το 90% της χορηγούμενης δόσης έως 450 mg μετά από 5 ημέρες.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.8) και θα πρέπει να ξεκινά αμέσως η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς των κινασών Janus (JAK), κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Η ποβορσιτινίμπη είναι αναστολέας της κινάσης Janus (JAK) 1. Η JAK1 ανήκει στην οικογένεια των ενδοκυτταρικών ενζύμων JAK, στην οποία περιλαμβάνονται επίσης η JAK2, η JAK3 και η τυροσινική κινάση 2 (TYK2). Οι JAK μεταδίδουν σήματα που προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις κυτταροκινών ή αυξητικών παραγόντων με υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη. Στο μονοπάτι σηματοδότησης, οι JAK φωσφορυλιώνουν και ενεργοποιούν τους μεταγωγείς σήματος και ενεργοποιητές της μεταγραφής (STAT) που ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Αυτό επηρεάζει τις κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων και την αιμοποίηση, ανάλογα με τις συγκεκριμένες ισομορφές των εμπλεκόμενων JAK. Η ποβορσιτινίμπη ρυθμίζει την οδό σηματοδότησης της JAK1, εμποδίζοντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των σχετικών STAT.
Αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων από τις εξαρτώμενες από την JAK1 κυτταροκίνες (όπως η IL-6, η IL-2 και η IL-22), η ποβορσιτινίμπη μετριάζει τη δερματική και τη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με τη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αναστολή της επαγόμενης από την IL-6 φωσφορυλίωσης του STAT3
Σε υγιείς εθελοντές, η από στόματος χορήγηση της ποβορσιτινίμπης οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενη αναστολή του επαγόμενου από την IL-6 pSTAT3, ενός φαρμακοδυναμικού δείκτη της σηματοδότησης της JAK1. Η μέγιστη αναστολή παρατηρήθηκε μεταξύ 1 και 6 ωρών μετά τη χορήγηση.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hsCRP)
Ήδη από την πρώτη επίσκεψη της μελέτης (εβδομάδα 3), με την ποβορσιτινίμπη παρατηρήθηκαν μειώσεις από την αρχική τιμή στην hsCRP ορού, έναν δείκτη φλεγμονής που επάγεται κατά κύριο λόγο από τη σηματοδότηση της IL-6 μέσω της οδού JAK1.

Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς
Η δυνατότητα της ποβορσιτινίμπης να παρατείνει το διάστημα QT αξιολογήθηκε σε υγιή άτομα που έλαβαν μια εφάπαξ δόση ποβορσιτινίμπης των 450 mg σε μια ενδελεχή μελέτη του διαστήματος QT, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και θετικό μάρτυρα. Δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σχετική επίδραση στο διάστημα QTc.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ποβορσιτινίμπης αξιολογήθηκαν σε 1.227 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως βαριά διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HS), σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3, τη STOP-HS1 και τη STOP-HS2. Οι ασθενείς είχαν διάγνωση HS (στάδιο II ή III κατά Hurley) για τουλάχιστον 3 μήνες και κατά την έναρξη έπρεπε να έχουν τουλάχιστον 5 φλεγμονώδεις βλάβες (δηλαδή τον αριθμό των αποστημάτων συν τον αριθμό των φλεγμονωδών οζιδίων) που να επηρεάζουν τουλάχιστον 2 ανατομικές περιοχές. Οι ασθενείς είχαν ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε αγωγή διάρκειας 3 μηνών ή μεγαλύτερης με 1 ή περισσότερες συμβατικές συστηματικές θεραπείες (από στόματος αντιβιοτικό ή βιολογικό φαρμακευτικό προϊόν) για την HS ή είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη σε συμβατική συστηματική θεραπεία για την HS. Όλοι οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Από αυτούς, το 96% είχε λάβει προηγούμενη από στόματος αντιβιοτική θεραπεία και το 37% είχε λάβει προηγούμενη βιολογική θεραπεία (κυρίως αδαλιμουμάμπη). Συνολικά, 330 ασθενείς αποτελούσαν τον συγκεντρωτικό πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF, οριζόμενο ως ασθενείς με ιστορικό ανεπαρκούς ανταπόκρισης σε αγωγή διάρκειας 3 μηνών ή μεγαλύτερης με 1 ή περισσότερα βιολογικά φάρμακα αντι-TNF για την HS ή με δυσανεξία ή αντένδειξη σε βιολογικό φάρμακο αντι-TNF για την HS.

Στις μελέτες STOP-HS1 και STOP-HS2, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν 45 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα, 75 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα για 54 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα έως την εβδομάδα 12, ακολουθούμενο από 45 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα ή 75 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα έως την εβδομάδα 54. Προκειμένου να αξιολογηθεί η χρήση της ποβορσιτινίμπης ως μονοθεραπείας, δεν επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χρήση συστηματικών αντιβιοτικών για την HS κατά τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου με εικονικό φάρμακο, εκτός από περιπτώσεις διάσωσης (καταλογιζόμενες ως μη ανταποκριθέντες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 50 στη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα (HiSCR50) την εβδομάδα 12 δηλαδή τουλάχιστον 50% μείωση του συνολικού αριθμού αποστημάτων και φλεγμονωδών οζιδίων, χωρίς καμία αύξηση στον αριθμό των αποστημάτων ή των συριγγίων αποστράγγισης σε σχέση με την αρχική τιμή. Στα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλαμβάνονταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HiSCR75 την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν NRS30 δερματικού πόνου την εβδομάδα 12 μεταξύ των ασθενών με αρχική βαθμολογία ≥ 3 στην αριθμητική κλίμακα αξιολόγησης (NRS) του δερματικού πόνου, καθώς και το ποσοστό των ασθενών με έξαρση έως την εβδομάδα 12.

Οι προγραμματισμένες αναλύσεις παρέχουν δεδομένα σχετικά με τον ενδεικνυόμενο πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF. Στη μελέτη STOP-HS1 αξιολογήθηκαν 608 ασθενείς και στη μελέτη STOP-HS2 αξιολογήθηκαν 619 ασθενείς, εκ των οποίων 154 ασθενείς (25,3%) και 176 ασθενείς (28,4%), αντίστοιχα, αντιπροσώπευαν τον πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF. Τα χαρακτηριστικά αυτής της ομάδας κατά την έναρξη ήταν συνεπή και στις δύο μελέτες και αντανακλούσαν έναν πληθυσμό με μέτρια έως βαριά HS. Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF, η πιο συχνά ληφθείσα προηγούμενη βιολογική θεραπεία ήταν η αδαλιμουμάμπη και το 87,6% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη από στόματος αντιβιοτική

θεραπεία. Οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια της νόσου 12,3 έτη. Τα ποσοστά των ασθενών σε στάδιο II και III κατά Hurley ήταν 52% (48,7% στη μελέτη STOP-HS1 και 55,1% στη μελέτη STOP-HS2) και 48% (51,3% στη μελέτη STOP-HS1 και 44,9% στη μελέτη STOP-HS2), αντίστοιχα. Ο μέσος αριθμός αποστημάτων και φλεγμονωδών οζιδίων (AN) ήταν 14,4, ενώ ο μέσος αριθμός συριγγίων αποστράγγισης ήταν 3,7. Η μέση βαθμολογία NRS δερματικού πόνου ήταν 6,0. Το 63% των ασθενών ήταν γυναίκες, ενώ η μέση ηλικία όλων των ασθενών ήταν τα 38,6 έτη. Το 73% των ασθενών ήταν λευκοί και το 14% ήταν μαύροι ή Αφροαμερικανοί. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν τρέχοντες (45,5%) ή πρώην (17,9%) καπνιστές και είχαν ΔΜΣ ≥ 30 kg/m^2 (61,5%).

Κλινική ανταπόκριση στον πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF
Η θεραπεία με ποβορσιτινίμπη οδήγησε σε βελτίωση στην ενεργότητα της νόσου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 12 (πίνακας 3). Στον συνολικό πληθυσμό που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν HiSCR50 την εβδομάδα 12 ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες των 45 και 75 mg ποβορσιτινίμπης σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (πίνακας 3). Οι κλινικές ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 54.

Πίνακας 3: Ανταπόκριση στις μελέτες STOP-HS1 και STOP-HS2 την εβδομάδα 12 (πληθυσμός ITT που είχε ήδη λάβει θεραπεία με αντι-TNF)

	Συγκεντρωτικά δεδομένα (STOP-HS1 και STOP-HS2)		
	Εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα (N = 98)	**Ποβορσιτινίμπη 45 mg μία φορά την ημέρα (N = 118)**	**Ποβορσιτινίμπη 75 mg μία φορά την ημέρα (N = 114)**
HiSCR50[α,στ], n (%) Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)[β]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[γ,στ], n (%) Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)[β]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7, 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6, 25,5)
Βαθμολογία NRS30 δερματικού πόνου[δ,στ], n (%) Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)[β]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6, 19,9)
Έξαρση[ε,στ], n (%) Διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)[β]	41 (41,8) -	32 (27,1) −15,4 (−28,0, −2,8)	26 (22,8) −18,9 (−31,4, −6,3)

α Ως HiSCR50 οριζόταν η μείωση κατά τουλάχιστον 50% του αριθμού των αποστημάτων και των οζιδίων (αριθμός AN) σε σχέση με την αρχική τιμή, χωρίς καμία αύξηση στον αριθμό των αποστημάτων ή των συριγγίων αποστράγγισης.

β Ονομαστικά ΔΕ 95%.

γ Ως HiSCR75 οριζόταν η μείωση κατά τουλάχιστον 75% του αριθμού AN σε σχέση με την αρχική τιμή, χωρίς καμία αύξηση στον αριθμό των αποστημάτων ή των συριγγίων αποστράγγισης.

δ Τα καταληκτικά σημεία του δερματικού πόνου μετρήθηκαν για τους ασθενείς της μελέτης με αρχική βαθμολογία στην NRS δερματικού πόνου ≥ 3. Ως βαθμολογία NRS30 δερματικού πόνου ορίστηκε η μείωση τουλάχιστον κατά 30% και τουλάχιστον κατά 1 μονάδα σε σχέση με την αρχική τιμή στη βαθμολογία NRS δερματικού πόνου. Για τα συγκεντρωτικά δεδομένα των STOP-HS1 και STOP-HS2: N = 80 για το εικονικό φάρμακο, N = 102 για τα 45 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα και N = 100 για τα 75 mg μία φορά την ημέρα.

ε Ως έξαρση οριζόταν η αύξηση του συνολικού αριθμού AN κατά τουλάχιστον 25% σε σχέση με την αρχική τιμή και η αύξηση του συνολικού αριθμού AN κατά τουλάχιστον 2 μονάδες σε σχέση με την αρχική τιμή. Τα δεδομένα αντιπροσωπεύουν το ποσοστό των ασθενών με έξαρση κατά τη διάρκεια 12 εβδομάδων.

στ Οι ασθενείς που διέκοψαν οριστικά τη θεραπεία για οποιονδήποτε λόγο ή έλαβαν συστηματικά αντιβιοτικά για την HS ή άλλα απαγορευμένα φάρμακα έως την εβδομάδα 12 αντιμετωπίζονται ως μη ανταποκριθέντες ή ως ασθενείς με έξαρση.

Κλινική ανταπόκριση στον συνολικό πληθυσμό ITT
Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (HiSCR50 την εβδομάδα 12) στον συνολικό πληθυσμό ITT ήταν στατιστικά σημαντικό τόσο στη μελέτη STOP-HS1 όσο και στη μελέτη STOP-HS2, και για τις δύο δόσεις της ποβορσιτινίμπης (45 mg και 75 mg).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Povofortay σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της HS (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας ή πολλαπλών δόσεων, η ποβορσιτινίμπη απορροφάται με διάμεσο T_{max} 2 έως 4 ωρών. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται εντός 9 ημερών, με λόγο συσσώρευσης 2,2 έως 2,6 φορές. Η συγχορήγηση της ποβορσιτινίμπης με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στην έκθεση στην ποβορσιτινίμπη στο επίπεδο δόσης των 45 mg ή των 75 mg (αυξημένη $AUC_{0-\infty}$ κατά 8% έως 14% και C_{max} κατά 6% έως 13%). Σε κλινικές δοκιμές, η ποβορσιτινίμπη χορηγήθηκε ανεξάρτητα από τα γεύματα. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φαρμακοκινητική της ποβορσιτινίμπης ήταν γραμμική σε όλο το εύρος των δόσεων που αξιολογήθηκαν (6 mg έως 225 mg).

Συγκεντρώσεις φαρμακευτικού προϊόντος στο δέρμα
Σε υγιή άτομα, μετά την από στόματος χορήγηση 75 mg ποβορσιτινίμπης μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις του φαρμακευτικού προϊόντος στον δερματικό ιστό και στο πλάσμα ήταν παρόμοιες για τουλάχιστον 7 ημέρες (168 ώρες) μετά την τελευταία δόση.

Κατανομή

Η ποβορσιτινίμπη προσδένεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος, με αδέσμευτο κλάσμα *ex vivo* στον άνθρωπο 6,4%. Η ποβορσιτινίμπη έχει περιορισμένη κατανομή στα αιμοσφαίρια, με λόγο συνολικής ραδιενέργειας αίματος προς πλάσμα από 0,656 έως 0,887. Η ποβορσιτινίμπη προσδένεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του δέρματος, με αδέσμευτο κλάσμα 4,2% σε δερμοτομημένο (επιδερμίδα συν χόριο) ομογενοποίημα ανθρώπινου δέρματος. Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο εκτιμώμενος φαινόμενος όγκος κατανομής (Vd/F) ήταν 285,9 l σε ασθενείς με HS.

Βιομετασχηματισμός

Τα αποτελέσματα του *in vitro* προσδιορισμού του φαινότυπου των ενζύμων CYP και του προφίλ των μεταβολιτών έδειξαν ότι η ποβορσιτινίμπη μεταβολιζόταν κυρίως από το CYP3A4, με μικρότερη συμβολή των UGT1A4 και UGT1A3. Σε μια μελέτη σε ανθρώπους με ραδιοσήμανση, η αμετάβλητη ποβορσιτινίμπη αντιπροσώπευε το 69,3% της συνολικής ραδιενέργειας στο πλάσμα, ενώ ο μόνος κύριος μεταβολίτης (M12, προϊόν της N-γλυκουρονιδίωσης του δακτυλίου του διμεθυλοπυραζολίου) αντιπροσώπευε το 25,9% της συνολικής κυκλοφορούσας ραδιενέργειας. Η φαρμακολογική δράση της ποβορσιτινίμπης αποδίδεται στο μητρικό μόριο. Δεν έχουν εντοπιστεί ενεργοί μεταβολίτες για την ποβορσιτινίμπη.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση ποβορσιτινίμπης ραδιοσημασμένης με [^{14}C], η ραδιενέργεια απεκκρίθηκε κυρίως μέσω των κοπράνων (59,2%) και μια μικρότερη ποσότητα μέσω των ούρων (30,6%). Η άθικτη ποβορσιτινίμπη ήταν ο αναλύτης που ανιχνεύθηκε σε μεγαλύτερη αφθονία στα ανθρώπινα περιττώματα (7,1% στα ούρα και 29,1% στα κόπρανα), ενώ ο μεταβολίτης με

τη μεγαλύτερη αφθονία (M3, προϊόν της υδροξυλίωσης του δακτυλίου του διμεθυλοδιπυραζολίου) αποτελούσε το 12% της χορηγηθείσας δόσης. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής τελικής φάσης αποβολής της ποβορσιτινίμπης κυμαινόταν από 27 έως 35 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σωματικό βάρος, ηλικία, φύλο και εθνοτική καταγωγή
Το σωματικό βάρος, η ηλικία, το φύλο, η φυλή και η εθνοτική καταγωγή δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην ποβορσιτινίμπη.

Νεφρική δυσλειτουργία
Η C_{max} της ποβορσιτινίμπης ήταν κατά 21% χαμηλότερη ενώ η AUC ήταν κατά 20% υψηλότερη σε άτομα με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15 έως 29 ml/min/1,73 m^2) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, όπου ο eGFR υπολογίστηκε με τον τύπο τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο (MDRD). Αυτές οι μεταβολές στην έκθεση δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης 15 έως 89 ml/min/1,73 m^2).

Σε άτομα με ΝΝΤΣ, η C_{max} της ποβορσιτινίμπης ήταν κατά 36% και 31% χαμηλότερη, και η AUC ήταν κατά 40% και 26% χαμηλότερη πριν και μετά την αιμοκάθαρση, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αιμοκάθαρση δεν είχε κανέναν αντίκτυπο στη φαρμακοκινητική της ποβορσιτινίμπης. Αυτές οι μεταβολές στην έκθεση δεν θεωρούνται κλινικά σχετικές και δεν υπάρχει κανένας λόγος ανησυχίας για την ασφάλεια με βάση την ελαφρώς χαμηλότερη έκθεση στο πλάσμα.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στα άτομα με ΝΝΤΣ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας
Η AUC και η C_{max} της (ολικής ή αδέσμευτης) ποβορσιτινίμπης στο πλάσμα ήταν παρόμοιες για τα άτομα με μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας σε σύγκριση με υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τα άτομα με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίες Α και Β κατά Child-Pugh).

Σε άτομα με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορίες C κατά Child-Pugh), η C_{max} και η AUC της αδέσμευτης ποβορσιτινίμπης ήταν περίπου 40% και 76% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Λόγω της αυξημένης έκθεσης στην αδέσμευτη μορφή, η μέγιστη συνιστώμενη δόση στα άτομα με βαριά έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας είναι 45 mg ανά ημέρα (βλ. παράγραφο 4.2).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Γενική τοξικότητα

Σε μη κλινικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ανοσοποιητικό και στο αιμοποιητικό σύστημα, οι οποίες αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες (αναστολή της JAK) της ποβορσιτινίμπης.

Παρατηρήθηκαν παροδικά και αναστρέψιμα μικροσκοπικά ευρήματα στα οστά σε μια μελέτη τοξικότητας 1 μήνα σε αρουραίους Sprague-Dawley και σε μια μελέτη 3 μηνών σε αρουραίους Long-Evans [40 φορές την AUC στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 75 mg] σε ηλικία συγκρίσιμη με εκείνη των εφήβων ανθρώπων ηλικίας ≥ 12 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στα οστά σε παρόμοιες δόσεις στις μελέτες τοξικότητας 3 και 6 μηνών σε

αρουραίους (έως και 42 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg). Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα στα οστά στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους (συγκρίσιμους με εφήβους ανθρώπους ηλικίας ≥ 12 ετών, έως και 9 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg).

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, η ποβορσιτινίμπη δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα ή τη σπερματογένεση σε αρσενικούς αρουραίους (εκθέσεις έως και 37 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg). Η ποβορσιτινίμπη οδήγησε σε ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των θηλυκών (χαμηλότερος δείκτης γονιμότητας, λιγότερα ωχρά σωμάτια, λιγότερες θέσεις εμφύτευσης και αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση). Αυτές οι επιδράσεις αντιστράφηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας για 3 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα σε επίπεδα έκθεσης ίσα με 0,9 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg.

Σε μελέτες ανάπτυξης εμβρύων, η από στόματος χορήγηση της ποβορσιτινίμπης σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια οδήγησε σε μειωμένη επιβίωση των εμβρύων/κυημάτων (απώλεια μετά την εμφύτευση) και σε μειωμένο βάρος των κυημάτων και στα δύο είδη. Στους αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση μιας κοινής σκελετικής παραλλαγής (υποτυπώδη 14^{α} πλευρά). Δεν παρατηρήθηκαν δυσπλασίες των κυημάτων ευθέως σχετιζόμενες με την ποβορσιτινίμπη ούτε στους αρουραίους ούτε στα κουνέλια. Τα κουνέλια είχαν αυξημένη επίπτωση μιας κοινής, φυσιολογικά παρατηρούμενης δυσπλασίας (ομφαλοκήλη), η οποία θεωρήθηκε δευτεροπαθής των επιδράσεων στο βάρος των κυημάτων. Η ποβορσιτινίμπη δεν έδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες στην ανάπτυξη των εμβρύων/κυημάτων σε εκθέσεις έως 4,1 και 4,9 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg, στους αρουραίους και τα κουνέλια, αντίστοιχα.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης, στην υψηλή δόση (εκθέσεις ίσες με 16 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg) οι κυοφορούντες αρουραίοι παρουσίασαν ενδείξεις δυστοκίας με παρατεταμένο τοκετό, ενώ οι απόγονοι σε αυτήν τη δόση παρουσίασαν χαμηλότερο σωματικό βάρος και μειωμένη μεταγεννητική επιβίωση. Η περιορισμένη χρήση των πρόσθιων και των οπίσθιων άκρων, η οποία συνάδει με τα ευρήματα της νεκροψίας σχετικά με την ανώμαλη στροφή των πελμάτων και τις σκελετικές παραλλαγές κεκαμμένων ή παραμορφωμένων οστών των άκρων, οδήγησε στον πρόωρο τερματισμό της ζωής των απογόνων την 21η ημέρα μετά τη γέννηση (PND). Δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα των μητέρων ή τοξικότητα στην ανάπτυξη σε επίπεδα έκθεσης ίσα με 0,6 φορές την AUC στον άνθρωπο στην MRHD των 75 mg. Επιβεβαιώθηκε η έκθεση των απογόνων στην ποβορσιτινίμπη κατά τη διάρκεια της περιόδου γαλουχίας. Ο μέσος λόγος της συγκέντρωσης της ποβορσιτινίμπης στο πλάσμα των απογόνων της γενιάς F1 προς τη συγκέντρωση στο πλάσμα των θηλυκών F0 στις 2 ώρες μετά τη χορήγηση, τη 10η PND, κυμαινόταν από 0,08 έως 0,2.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχο άμυλο γλυκολικό (τύπου Α)
Υπρομελλόζη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη λεπτού υμενίου

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)
Κοποβιδόνη (E1208)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη (E464)
Κοποβιδόνη (E1208)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)
Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E133)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη από PVC-PCTFE/αλουμίνιο που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:
- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Povofortay σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή ως προς το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος.

Στόχος του προγράμματος είναι η ενίσχυση της ευαισθητοποίησης των ΕΥ και των ασθενών σχετικά με τους κινδύνους για έρπητα ζωστήρα και άλλες σοβαρές και ευκαιριακές λοιμώξεις, τοξικότητα για το έμβρυο μετά από ενδομήτρια έκθεση (κίνδυνος κατά την κύηση), κακοήθεια, μη μελανωματικό

καρκίνο του δέρματος, ΜΑΚΣ και ΦΘΕ, καθώς και σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης αυτών των κινδύνων.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Povofortay όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν το Povofortay θα έχουν πρόσβαση/θα λάβουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους ΕΥ θα πρέπει να περιέχει:
• την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
• τον οδηγό για επαγγελματίες υγείας
• την κάρτα ασθενούς (ΚΑ)

Ο **οδηγός για επαγγελματίες υγείας** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Γενικό εισαγωγικό κείμενο σύμφωνα το οποίο ο οδηγός για ΕΥ περιέχει σημαντικές πληροφορίες που βοηθούν στη συζήτηση με τους ασθενείς κατά τη συνταγογράφηση της ποβορσιτινίμπης. Το φυλλάδιο ενημερώνει επίσης για τα μέτρα που μπορούν να ληφθούν προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος για τον ασθενή ως προς τις βασικές παραμέτρους ασφάλειας της ποβορσιτινίμπης.
- Δηλώσεις ενδείξεων και δοσολογίας προκειμένου να τονίζεται σε ποιους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται η ποβορσιτινίμπη.
- Κείμενο σχετικά με το ότι οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς για τη σημασία της κάρτας ασθενούς.
- Χρήση σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.
    - Κείμενο που τονίζει τους κινδύνους σε αυτούς τους ασθενείς και τη χρήση της δόσης των 45 mg.

- *Κίνδυνος τοξικότητας για το έμβρυο μετά από ενδομήτρια έκθεση*
    - Κείμενο που αναφέρει ότι είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ποβορσιτινίμπης σε εγκύους.
    - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, με βάση τα ακόλουθα: η ποβορσιτινίμπη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να ενημερώνουν αμέσως τον ΕΥ που τις παρακολουθεί εάν πιστεύουν ότι μπορεί να είναι έγκυες ή εάν επιβεβαιωθεί κύηση.

- *Κίνδυνος για έρπητα ζωστήρα*
    - Κείμενο σχετικά με τον κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη.
    - Λεπτομέρειες για την καθοδήγηση των ασθενών σχετικά με τα σημεία/συμπτώματα λοίμωξης τα οποία πρέπει να γνωρίζουν, ώστε να μπορούν να αναζητήσουν γρήγορα ιατρική βοήθεια.

- *Κίνδυνος σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων*
    - Κείμενο σχετικά με τον κίνδυνο για λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη.
    - Να περιγράφεται ότι η ποβορσιτινίμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργές σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις.
    - Κείμενο σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.
    - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου λοίμωξης μέσω συγκεκριμένων κλινικών μέτρων (ποιες εργαστηριακές παράμετροι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την έναρξη της χορήγησης της ποβορσιτινίμπης, έλεγχος για φυματίωση [ΤΒ] και εμβολιασμός των ασθενών σύμφωνα με τις

τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες, καθώς και προσωρινή διακοπή της χορήγησης της ποβορσιτινίμπης σε περίπτωση εμφάνισης λοίμωξης).
    - Κείμενο σχετικά με την αποφυγή εμβολίων με ζώντες ιούς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ποβορσιτινίμπη.
    - Λεπτομέρειες για την καθοδήγηση των ασθενών σχετικά με τα σημεία/συμπτώματα λοίμωξης τα οποία πρέπει να γνωρίζουν, ώστε να μπορούν να αναζητήσουν γρήγορα ιατρική βοήθεια.

- *Κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας και μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος*
    - Κείμενο που περιγράφει ότι, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κακοήθεια, η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα των περιπτώσεων που μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
    - Κείμενο που τονίζει τη σύσταση σχετικά με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης (45 mg) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.
    - Υπενθύμιση για την ανάγκη περιοδικής εξέτασης του δέρματος για τους ασθενείς.

- *Κίνδυνος για ΜΑΚΣ (μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα)*
    - Κείμενο που περιγράφει ότι, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΜΑΚΣ, η ποβορσιτινίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εάν δεν υπάρχουν διαθέσιμες κατάλληλες εναλλακτικές θεραπείες, με παραδείγματα των περιπτώσεων που μπορεί να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.
    - Κείμενο που τονίζει τη σύσταση σχετικά με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης (45 mg) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.
    - Κείμενο που περιγράφει ότι τα λιπίδια θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

- *Κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής*
    - Παραδείγματα παραγόντων κινδύνου που ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ενός ασθενούς να εμφανίσει φλεβικό θρομβοεμβολικό συμβάν (ΦΘΕ, συμπεριλαμβανομένων της ΕΒΦΘ και της ΠΕ) και στον οποίο απαιτείται προσοχή κατά τη χρήση της ποβορσιτινίμπης.
    - Προσοχή όσον αφορά τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο κατά τη διάρκεια της λήψης θεραπείας με ποβορσιτινίμπη.
    - Κείμενο που τονίζει τη σύσταση σχετικά με τη χρήση της χαμηλότερης αποτελεσματικής δόσης (45 mg) σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου.
    - Κείμενο που περιγράφει ότι οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά για τυχόν μεταβολές στον κίνδυνο για ΦΘΕ.
    - Κείμενο σχετικά με την ανάγκη οριστικής διακοπής της χορήγησης της ποβορσιτινίμπης, την αξιολόγηση και την κατάλληλη θεραπεία για ΦΘΕ, σε περίπτωση που εμφανιστούν κλινικά χαρακτηριστικά εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης ή πνευμονικής εμβολής.

Το πακέτο πληροφοριών για ασθενείς θα πρέπει να περιέχει:
• το φύλλο οδηγιών χρήσης
• την κάρτα ασθενούς (ΚΑ)

Η **κάρτα ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
- Στοιχεία επικοινωνίας του ιατρού που συνταγογραφεί το Povofortay.
- Κείμενο που επεξηγεί ότι ο ασθενής θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του την ΚΑ και να την επιδεικνύει στους ΕΥ που εμπλέκονται στην περίθαλψή του (δηλαδή σε ιατρούς που δεν συνταγογραφούν την ποβορσιτινίμπη, σε ΕΥ τμημάτων επειγόντων περιστατικών κ.λπ.).
- Κείμενο που περιγράφει το Povofortay (δηλαδή τι είναι και ποια είναι η χρήση του).
- Κίνδυνος λοιμώξεων:
    - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων λοιμώξεων τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να ζητήσει βοήθεια από τον ΕΥ του.

    - Κείμενο που ενημερώνει τους ασθενείς και τους ΕΥ τους σχετικά με τον κίνδυνο από εμβόλια με ζώντες ιούς όταν αυτά χορηγούνται ακριβώς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Povofortay, με παραδείγματα εμβολίων με ζώντες ιούς.
- Κίνδυνος θρόμβων αίματος στις φλέβες ή στους πνεύμονες:
    - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων θρόμβων αίματος στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή τους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να ζητήσει άμεση βοήθεια από έναν ΕΥ.
- Κίνδυνος καρδιακής νόσου:
    - Να περιγράφονται τα σημεία/συμπτώματα καρδιακής νόσου που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, ώστε να μπορεί να ζητήσει βοήθεια από τον ΕΥ του.
- Υπενθύμιση του κινδύνου καρκίνου. Αφορά την υπενθύμιση για καρκίνο του δέρματος, προκειμένου ο ασθενής να ενημερώνει τον ιατρό του εάν παρατηρήσει οποιονδήποτε νέο σχηματισμό στο δέρμα.
- Κείμενο που περιγράφει τον τρόπο μείωσης του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της κύησης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.
    - Το Povofortay αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας όσο και για 4 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Povofortay, και οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν την οδηγία να ενημερώνουν αμέσως τον ΕΥ που τις παρακολουθεί εάν πιστεύουν ότι μπορεί να είναι έγκυες ή εάν επιβεβαιωθεί κύηση.
        - Υπενθύμιση για τη χρήση αντισύλληψης, για το γεγονός ότι το Povofortay αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και για την ανάγκη ενημέρωσης των ΕΥ από τις ασθενείς τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της λήψης του Povofortay.
- Κείμενο που περιγράφει την ανάγκη για εργαστηριακή παρακολούθηση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ποβορσιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 45 mg ποβορσιτινίμπης (ως φωσφορικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην κόβετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε το δισκίο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2067/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2067/002 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

povofortay 45 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Povofortay 45 mg δισκία
ποβορσιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Incyte (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ποβορσιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 75 mg ποβορσιτινίμπης (ως φωσφορικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Μην κόβετε, μη θρυμματίζετε και μη μασάτε το δισκίο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/26/2067/001 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/26/2067/002 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

povofortay 75 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Povofortay 75 mg δισκία
ποβορσιτινίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Incyte (ως λογότυπο)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ποβορσιτινίμπη

▼Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Povofortay και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Povofortay
3. Πώς να πάρετε το Povofortay
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Povofortay
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Povofortay και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Povofortay
Το Povofortay περιέχει τη δραστική ουσία ποβορσιτινίμπη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς των κινασών Janus και συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής.

Το Povofortay χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας πάθησης που ονομάζεται διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, η οποία μερικές φορές αποκαλείται και «ανάστροφη ακμή». Χρησιμοποιείται σε ενήλικες των οποίων η πάθηση δεν έχει βελτιωθεί αρκετά με άλλα φάρμακα, γνωστά ως θεραπεία αντι-TNF, ή οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με αυτά τα φάρμακα.

Η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα είναι μια μακροχρόνια φλεγμονώδης δερματική πάθηση που προκαλεί επώδυνες βλάβες, όπως:
- οζίδια (εξογκώματα)
- αποστήματα (κύστεις γεμάτες υγρό)
- συρίγγια (κανάλια κάτω από το δέρμα που σχηματίζονται όταν συνδέονται οζίδια ή κύστεις), από τα οποία μπορεί να διαρρεύσει (να εκκριθεί) υγρό, προκαλώντας δυσάρεστη μυρωδιά ή φαγούρα.

Επηρεάζει συχνότερα συγκεκριμένες περιοχές του δέρματος, όπως την περιοχή κάτω από τους μαστούς, τις μασχάλες, το εσωτερικό των μηρών, τη βουβωνική χώρα και τους γλουτούς. Στις επηρεαζόμενες περιοχές μπορεί να εμφανιστούν ουλές.

Η δραστική ουσία του Povofortay, η ποβορσιτινίμπη, δρα μειώνοντας τη δραστηριότητα ενός ενζύμου (πρωτεΐνης) στον οργανισμό που ονομάζεται «JAK1» (κινάση Janus 1) και το οποίο συμμετέχει στη

φλεγμονή. Μειώνοντας τη δραστηριότητα αυτού του ενζύμου, η ποβορσιτινίμπη συμβάλλει στη μείωση των βλαβών και του πόνου που προκαλεί η διαπυητική ιδρωταδενίτιδα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Povofortay

Μην πάρετε το Povofortay
- σε περίπτωση αλλεργίας στην ποβορσιτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε ενεργή σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις
Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Povofortay εάν:
- είστε ηλικίας άνω των 65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις, καρδιακά προβλήματα, όπως η καρδιακή προσβολή, και ορισμένους τύπους καρκίνου. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Povofortay είναι κατάλληλο για εσάς.
- έχετε κάποια λοίμωξη ή παρουσιάζετε συχνά λοιμώξεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε συμπτώματα λοίμωξης, όπως πυρετό, πληγές που διαφέρουν από τη συνήθη διαπυητική ιδρωταδενίτιδα, αίσθημα μεγαλύτερης κόπωσης από ό,τι συνήθως ή οδοντικά προβλήματα. Το Povofortay μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις, μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να εμφανίσετε μια νέα λοίμωξη. Εάν έχετε διαβήτη ή είστε ηλικίας 65 ετών και άνω, μπορεί να έχετε αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσετε λοιμώξεις.
- έχετε ή είχατε φυματίωση ή έχετε έρθει σε στενή επαφή με κάποιον που έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξέταση για φυματίωση πριν από την έναρξη της χορήγησης του Povofortay και ενδέχεται να επαναλάβει την εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Povofortay. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επίμονο βήχα ή πυρετό, νυχτερινές εφιδρώσεις και απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Povofortay, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία φυματίωσης.
- είχατε στο παρελθόν λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα, καθώς το Povofortay μπορεί να της επιτρέψει να επανεμφανιστεί. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φουσκάλες, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία έρπητα ζωστήρα.
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν ηπατίτιδα Β ή Γ.
- έχετε υποβληθεί πρόσφατα ή πρόκειται να υποβληθείτε σε εμβολιασμό. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ορισμένα εμβόλια, γνωστά ως «εμβόλια με ζώντες ιούς», δεν συνιστώνται κατά τη διάρκεια της χρήσης του Povofortay.
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν καρκίνο, καπνίζετε ή καπνίζατε στο παρελθόν. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Povofortay είναι κατάλληλο για εσάς.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν Povofortay έχει παρατηρηθεί μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να υποβάλλεστε σε τακτικές δερματολογικές εξετάσεις για όσο καιρό παίρνετε το Povofortay. Εάν εμφανιστούν νέες δερματικές βλάβες κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά από αυτήν, ή εάν αλλάξει η εμφάνιση των υπαρχουσών βλαβών, ενημερώστε τον γιατρό σας.
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν καρδιακά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Povofortay είναι κατάλληλο για εσάς.
- είχατε εμφανίσει στο παρελθόν θρόμβους αίματος στις φλέβες των ποδιών (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στους πνεύμονές σας (πνευμονική εμβολή) ή έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισής τους (για παράδειγμα: εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε σημαντική χειρουργική επέμβαση, εάν χρησιμοποιείτε ορμονική αντισύλληψη ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ή εάν έχει εντοπιστεί σε εσάς ή σε στενούς συγγενείς σας κάποια διαταραχή της πήξης του αίματος). Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν το Povofortay είναι κατάλληλο για εσάς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε πρήξιμο στο πόδι ή το χέρι, πόνο ή ευαισθησία στο πόδι, ή κοκκίνισμα ή χρωματική αλλοίωση στο πόδι ή το χέρι, πόνο στον θώρακα ή πόνο στο επάνω μέρος της πλάτης, λαχάνιασμα ή δυσκολία στην αναπνοή, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σχηματισμού θρόμβων αίματος στις φλέβες.

Εξετάσεις αίματος
Ο γιατρός σας θα σας κάνει εξετάσεις αίματος πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Povofortay και μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας, εάν χρειαστεί.

Παιδιά και έφηβοι
Μην δίνετε το Povofortay σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Povofortay
Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό σας ζητείται επειδή κάποια φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Povofortay ή να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:
- κλαριθρομυκίνη, ριφαμπικίνη ή ερυθρομυκίνη: φάρμακα για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων
- ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη: φάρμακα για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων
- κενομπαμάτη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη ή πριμιδόνη: φάρμακα για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων
- μεταμιζόλη: φάρμακο για τη θεραπεία του πόνου
- κυκλοσπορίνη, βιολογικοί ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες ή άλλοι συστηματικοί αναστολείς των κινασών Janus: φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα
Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη στις γυναίκες
Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Povofortay και για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Κύηση
Μη χρησιμοποιείτε το Povofortay εάν είστε έγκυος, καθώς μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι έχετε μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός
Μη χρησιμοποιείτε το Povofortay κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνάει στο μητρικό γάλα ή εάν επηρεάζονται τα μωρά που θηλάζουν.

Γονιμότητα
Η επίδραση της ποβορσιτινίμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει μελετηθεί. Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι το Povofortay θα μπορούσε να προκαλέσει προσωρινά προβλήματα γονιμότητας σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες. Αυτή η επίδραση αναστρέφεται μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων
Το Povofortay δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Povofortay περιέχει νάτριο
Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Povofortay

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Συνιστώμενη δόση
Η συνιστώμενη δόση του Povofortay είναι είτε 45 mg είτε 75 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση είναι κατάλληλη για εσάς, με βάση την κατάστασή σας και το ιατρικό ιστορικό σας. Με βάση την ανταπόκρισή σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει περαιτέρω προσαρμογές της δόσης.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο, είτε με ή χωρίς τροφή. Μη θρυμματίζετε, μην κόβετε και μη μασάτε το δισκίο.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να παίρνετε το Povofortay.

Εάν η πάθησή σας δεν έχει βελτιωθεί μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Povofortay από την κανονική
Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Povofortay
- Πάρτε τη δόση που ξεχάσατε αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εφόσον η επόμενη δόση σας πρόκειται να ληφθεί σε 12 ώρες ή περισσότερο.
- Εάν η επόμενη δόση σας πρόκειται να ληφθεί σε λιγότερο από 12 ώρες, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση σας όπως συνήθως, όταν έρθει η ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Povofortay
Μη σταματήσετε να παίρνετε το Povofortay χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματα της διαπυητικής ιδρωταδενίτιδας μπορεί να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)
- λοιμώξεις ανώτερης αναπνευστικής οδού (μύτης και φάρυγγα)
- ακμή

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- φλεγμονή των θυλακίων των τριχών (μόλυνση των θυλακίων)
- ουρολοίμωξη
- υψηλά επίπεδα λιπιδίων (χοληστερόλης) στο αίμα, που διαπιστώνονται στην εξέταση αίματος
- πονοκέφαλος

- αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) στο αίμα (ένα ένζυμο που απελευθερώνεται στο αίμα όταν οι μύες υφίστανται βλάβη)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)
- έρπης ζωστήρας (ένα επώδυνο εξάνθημα με φουσκάλες σε ένα μέρος του σώματος)
- χαμηλοί αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων, που διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος
- χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων, που διαπιστώνεται στην εξέταση αίματος
- αυξημένα ηπατικά ένζυμα, που διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος (αυξημένη ALT και AST)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών
Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Povofortay

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Povofortay
Η δραστική ουσία είναι η ποβορσιτινίμπη.

Povofortay 45 mg δισκία
- Κάθε δισκίο περιέχει φωσφορική ποβορσιτινίμπη, που ισοδυναμεί με 45 mg ποβορσιτινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο άμυλο γλυκολικό (τύπου Α), υπρομελλόζη και μαγνήσιο στεατικό (βλ. παράγραφο 2 «Το Povofortay περιέχει νάτριο»)
  - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: υπρομελλόζη (E464), κοποβιδόνη (E1208), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Povofortay 75 mg δισκία
- Κάθε δισκίο περιέχει φωσφορική ποβορσιτινίμπη, που ισοδυναμεί με 75 mg ποβορσιτινίμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, νατριούχο άμυλο γλυκολικό (τύπου Α), υπρομελλόζη, μαγνήσιο στεατικό (βλέπε παράγραφο 2 «Το Povofortay περιέχει νάτριο»)
  - Επικάλυψη λεπτού υμενίου: υπρομελλόζη (E464), κοποβιδόνη (E1208), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521), τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E133) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Εμφάνιση του Povofortay και περιεχόμενα της συσκευασίας
Τα Povofortay 45 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτά ροζ έως ροζ, ωοειδή δισκία, περίπου 16 mm x 8 mm, με χαραγμένο το «INCY» στη μία πλευρά και το «45» στην άλλη πλευρά.

Τα Povofortay 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ανοιχτά μοβ έως μοβ, ωοειδή δισκία, περίπου 16 mm x 8 mm, με χαραγμένο το «INCY» στη μία πλευρά και το «75» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία παρέχονται σε κυψέλες από PVC-PCTFE/αλουμίνιο. Κάθε κουτί περιέχει 28 ή 98 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu.