I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg povortsitiniibi (fosfaadina).

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg povortsitiniibi (fosfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa kuni roosa, ovaalne, ligikaudu 16 mm × 8 mm suurune tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „INCY“ ja teisel küljel „45“.

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helelilla kuni lilla, ovaalne, ligikaudu 16 mm × 8 mm suurune tablett, mille ühel küljel on pimetrükis „INCY“ ja teisel küljel „75“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Povofortay on näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske mädase higinäärmepõletiku (*acne inversa*) raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus TNF vastasele ravile on olnud ebapiisav või kes ei talu TNF vastast ravi või kellel on TNF vastane ravi vastunäidustatud.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja selle kulgu jälgima mädase higinäärmepõletiku diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Annus on 45 mg või 75 mg üks kord ööpäevas, sõltuvalt patsiendi individuaalsetest omadustest:

- Venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete tüsistustega ja pahaloomulise kasvaja suurema riskiga patsientidel on soovitatav annus 45 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

- Suure haiguskoormusega patsientidel, kellel ei ole suuremat venoosse trombemboolia, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja pahaloomulise kasvaja riski, võib kasutada annust 75 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).
- 75 mg üks kord ööpäevas annus võib olla sobiv ka patsientidele, kelle ravivastus 45 mg üks kord ööpäevas manustamisele on ebapiisav.
- Ravivastuse säilitamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust.

Patsientidel, kellel ei ole pärast 12-nädalast ravi täheldatud ravitoime tunnuseid, tuleb kaaluda ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel on 12. nädalal esialgne osaline ravivastus, võib seisund ravi jätkamisel veelgi paraneda.

Kui povortsitiniibiga kordusravi on näidustatud, tuleb järgida eespool toodud annustamise ja ravi kestuse juhiseid.

Ravi alustamine
Ravi povortsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9$/l, absoluutne neutrofiilide arv (*absolute neutrophil count*, ANC) $< 1 \times 10^3/mm^3$ või hemoglobiinisisaldus < 8 g/dl (vt lõik 4.4).

Laboratoorne jälgimine

Laboratoorse jälgimise ning ravi alustamise või katkestamise juhised on esitatud tabelis 1.

Tabel 1. Laboriuuringud ja jälgimisjuhis

Laboriuuring	Toiming	Jälgimisjuhis
Hemogramm, sealhulgas trombotsüütide arv, hemoglobiin (Hb) ja neutrofiilide absoluutarv (ANC)	Ravi tuleb katkestada, kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9$/l. Ravi võib taasalustada, kui trombotsüütide arv on taas sellest väärtusest suurem.	Enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi individuaalsele ravile.
	Ravi tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl. Ravi võib taasalustada, kui Hb on taas sellest väärtusest suurem.	
	Ravi tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^3/mm^3$. Ravi võib taasalustada, kui neutrofiilide arv on taas sellest väärtusest suurem.	
Lipiidid	Patsiente tuleb jälgida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele.	

Ravi katkestamine
Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb ravi katkestada, kuni infektsioon on kontrolli all (vt lõik 4.4).

Laboratoorsete kõrvalekallete raviks võib olla vajalik ravi katkestamine, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Vahelejäänud annused
Kui annus jääb võtmata, tuleb patsiendil soovitada võtta see niipea kui võimalik, välja arvatud juhul, kui järgmise annuseni on jäänud vähem kui 12 tundi; sellisel juhul ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Seejärel tuleb annustamist jätkata tavapärasel ettenähtud ajal.

Koostoimed
Tugevate süsteemsete CYP3A4 inhibiitoritega pikaajalist ravi saavatel patsientidel on soovitatav annus 45 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.5).

Povortsitiniibi kooskasutamine tugevate süsteemsete CYP3A4 indutseerijate pikaajalise kasutamisega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Patsientide erirühmad

Eakad
65-aastastel ja vanematel patsientidel on soovitatav annus 45 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel, sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Kerge (Childi-Pugh' A) või mõõduka (Childi-Pugh' B) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Raske (Childi-Pugh' C) maksakahjustusega patsientidel on maksimaalne soovitatav annus 45 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed
Puudub povortsinitiibi asjakohane kasutus lastel vanuses kuni 12 aastat mädase higinäärmepõletiku raviks.

Povortsitiniibi ohutus ja efektiivsus 12- kuni alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb neelata tervelt ning neid ei tohi poolitada, purustada ega närida.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Aktiivsed rasked süsteemsed infektsioonid, sealhulgas aktiivne tuberkuloos (vt lõik 4.4).
Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Povortsitiniibi tohib järgmistel patsientidel kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole:
- 65-aastased ja vanemad patsiendid;
- patsiendid, kellel on esinenud ateroskleerootiline kardiovaskulaarne haigus või kellel esineb muid kardiovaskulaarseid riskitegureid (nt praegu või varem pikaajaliselt suitsetanud patsiendid);
- pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsiendid (nt praegu esinev või varem esinenud pahaloomuline kasvaja).

Rasked infektsioonid

Povortsitiniibi kasutavatel patsientidel on teatatud infektsioonidest, sealhulgas rasketest infektsioonidest (vt lõik 4.8).

Kuna eakatel ja diabeediga patsientidel esineb üldiselt sagedamini infektsioone, tuleb eakate ja diabeediga patsientide ravimisel olla ettevaatlik. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tohib povortsitiniibi kasutada ainult juhul, kui sobivad alternatiivsed ravivõimalused puuduvad (vt lõik 4.2).

Ravi povortsitiniibiga ei tohi alustada aktiivse raske infektsiooniga patsientidel (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist povortsitiniibiga tuleb hinnata ravi riske ja kasu patsientidel:
- kellel on kroonilised või korduvad infektsioonid;
- kes on kokku puutunud tuberkuloosiga;
- kellel on esinenud raske või oportunistlik infektsioon;
- kes on elanud või reisinud endeemilise tuberkuloosi või endeemiliste mükooside levikupiirkonnas; või
- kellel on infektsiooni tekkeriski suurendavad kaasuvad haigused.

Patsiente tuleb povortsitiniibiga ravi ajal ja pärast ravi hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite tekke suhtes. Patsiendile, kellel tekib ravi ajal uus infektsioon, tuleb teha kiiresti täielikud diagnostilised uuringud ja alustada sobivat antimikroobset ravi. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja kui ravivastus standardravile puudub, tuleb ravi povortsitiniibiga katkestada. Povortsitiniibiga ravi võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Tuberkuloos
Enne povortsitiniibiga ravi alustamist tuleb patsiente tuberkuloosi suhtes kontrollida. Aktiivse tuberkuloosiga patsientidele ei tohi povortsitiniibi manustada (vt lõik 4.3). Varem ravimata latentse tuberkuloosiga või tuberkuloosi infektsiooni riskiteguritega patsientidel tuleb enne povortsitiniibiga ravi alustamist kaaluda tuberkuloosivastast ravi. Patsiente tuleb jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite tekke suhtes.

Viiruste reaktiveerumine
Kliinilistes uuringutes on teatatud viiruste reaktiveerumisest, sealhulgas herpesviiruse (näiteks vöötohatise) reaktiveerumise juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil tekib vöötohatis, tuleb kaaluda ravi katkestamist kuni haigushoo taandumiseni.

Enne povortsitiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal tuleb kontrollida viirushepatiidi puudumist ja jälgida reaktiveerumist vastavalt ravijuhistele. Povortsitiniibi uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel esinesid B- või C-hepatiidi infektsiooni tunnused. Kui esineb reaktiveerumise tunnuseid, tuleb konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga.

<u>Pahaloomulised kasvajad</u>

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas povortsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud pahaloomulistest kasvajatest.

Tofatsitiniibi (teine suukaudne JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, milles osalesid vähemalt 50-aastased reumatoidartriidiga patsiendid, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel võrreldes tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega pahaloomuliste kasvajate, eelkõige kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi suuremat esinemissagedust.

Üle 65-aastastel patsientidel, praegu või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel või muude pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (nt praegu esinev või varem esinenud pahaloomuline kasvaja) tohib povortsitiniibi kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole.

Mittemelanoomne nahavähk
Povortsitiniibiga ravitud patsientidel on teatatud mittemelanoomse nahavähi juhtudest. Kõigil patsientidel, eriti neil, kellel on suurenenud nahavähi risk, on soovitatav perioodiline nahakontroll.

Venoosne trombemboolia

Povortsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia juhtudest.

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, milles hinnati tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) kasutamist vähemalt 50-aastastel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel võrreldes TNF-inhibiitoritega annusest sõltuvat suuremat venoosse trombemboolia, sealhulgas süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia, esinemissagedust.

Kardiovaskulaarsete või pahaloomulise kasvaja riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 „Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused“ ja „Pahaloomuline kasvaja“) tohib povortsitiniibi kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole.

Patsientidel, kellel on teadaolevad venoosse trombemboolia riskitegurid peale kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskifaktorid, tuleb povortsitiniibi kasutada ettevaatusega. Muude venoosse trombemboolia riskitegurite hulka peale kardiovaskulaarsete või pahaloomuliste kasvajate riskitegurite kuuluvad varasem venoosne trombemboolia, suur kirurgiline operatsioon, immobilisatsioon, kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite või hormoonasendusravi kasutamine ning pärilik hüübimishäire.

Patsiente tuleb povortsitiniibiga ravi ajal perioodiliselt uuesti hinnata, et tuvastada muutused venoosse trombemboolia riskis.

Venoosse trombemboolia nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb viivitamatult hinnata ning venoosse trombemboolia kahtluse korral tuleb povortsitiniibiga ravi annusest olenemata lõpetada.

Rasked kardiovaskulaarsed tüsistused

Povortsitiniibi kasutavatel patsientidel on täheldatud raskeid kardiovaskulaarseid tüsistusi.

Suures randomiseeritud aktiivse kontrolliga uuringus, milles osalesid vähemalt 50-aastased reumatoidartriidiga patsiendid, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) kasutamisel raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, mis olid määratletud kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti ja mittefataalse insuldina, suuremat esinemissagedust võrreldes TNF-inhibiitoritega.

Seetõttu tohib 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ning patsientidel, kellel on anamneesis ateroskleerootiline kardiovaskulaarne haigus või muud kardiovaskulaarsed riskitegurid, kasutada povortsitiniibi ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Povortsitiniibi kliinilistes uuringutes teatati trombotsüütide arvust $< 50 \times 10^9$/l, ANC-st $< 1 \times 10^3$/mm^3 ja hemoglobiinisisaldusest < 8 g/dl. Ravi povortsitiniibiga ei tohi alustada või see tuleb katkestada patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^9$/l, ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 või hemoglobiin < 8 g/dl (vt lõik 4.2). Enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi individuaalsele ravile tuleb jälgida hemogrammi (vt lõik 4.2).

Lipiidid

Povortsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati võrreldes platseeboga verelipiidide näitajate annusest sõltuvat suurenemist. Ebanormaalsete lipiidinäitajatega patsientide edasine jälgimine ja ravi peab toimuma vastavalt ravijuhistele (vt lõik 4.2). Nende lipiidinäitajate suurenemise mõju kardiovaskulaarsele haigestumusele ja suremusele ei ole kindlaks tehtud.

Vaktsineerimine

Povortsitiniibi saavate patsientide vaktsineerimisvastuse kohta andmed puuduvad. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb ravi ajal ja vahetult enne ravi vältida. Enne ravi alustamist selle ravimiga on soovitatav viia patsiendi kõik vaktsineerimised, sealhulgas profülaktiline vaktsineerimine vöötohatise vastu, kooskõlla kehtivate vaktsineerimisjuhistega.

Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel

Arvestades raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, pahaloomuliste kasvajate, raskete infektsioonide ja üldsuremuse suurenenud riski 65-aastastel ja vanematel patsientidel, mida täheldati suures randomiseeritud tofatsitiniibi (teine JAK-inhibiitor) uuringus, tohib povortsitiniibi nendel patsientidel kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole.

Immunosupressiivsed ravimid

Povortsitiniibi kasutamist koos bioloogiliste immunomodulaatorite, tugevatoimeliste immunosupressantide (nt tsüklosporiin) või teiste Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoritega ei ole uuritud. Nende samaaegne kasutamine koos povortsitiniibiga ei ole soovitatav, sest ei saa välistada täiendava immunosupressiooni riski.

Kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega

Povortsitiniibi kooskasutamine tugevate süsteemsete CYP3A4 indutseerijate pikaajalise kasutamisega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Naatrium
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju povortsitiniibi farmakokineetikale

Povortsitiniibi metaboliseerib peamiselt CYP3A4. Seetõttu võivad CYP3A4 tugevalt inhibeerivad või indutseerivad ravimid mõjutada povortsitiniibi ekspositsiooni plasmas.

Samaaegne manustamine koos tugevate süsteemsete CYP3A4 inhibiitoritega
Povortsitiniibi ekspositsioon suureneb, kui seda manustatakse samaaegselt tugevate süsteemsete CYP3A4 inhibiitoritega (nt klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool ja vorikonasool). Kliinilises uuringus suurendas povortsitiniibi samaaegne manustamine itrakonasooliga povortsitiniibi $AUC_{0-\infty}$ väärtust 83%, ilma et see oleks avaldanud povortsitiniibi C_{max}-ile kliiniliselt olulist mõju. Tugevaid süsteemseid CYP3A4 inhibiitoreid pikaajaliselt kasutavatele patsientidel on soovitatav annus 45 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Samaaegne manustamine koos mõõdukate süsteemsete CYP3A4 inhibiitoritega
Povortsitiniibi ekspositsioon suureneb, kui seda manustatakse samaaegselt mõõdukate süsteemsete CYP3A4 inhibiitoritega (nt erütromütsiin ja flukonasool). Füsioloogial põhineva farmakokineetilise modelleerimise alusel eeldatakse, et need inhibiitorid suurendavad povortsitiniibi $AUC_{0-\infty}$ väärtust, ilma et need avaldaksid povortsitiniibi C_{max}-ile kliiniliselt olulist mõju. Mõõdukaid süsteemseid CYP3A4 inhibiitoreid saavatel patsientidel ei ole povortsitiniibi annust vaja kohandada.

Samaaegne manustamine koos tugevate süsteemsete CYP3A4 indutseerijatega
Povortsitiniibi ekspositsioon väheneb, kui seda manustatakse samaaegselt tugevate süsteemsete CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin ja fenütoiin), mis võib vähendada povortsitiniibi ravitoimet.

Kliinilises uuringus vähendas povortsitiniibi samaaegne manustamine rifampitsiiniga povortsitiniibi C_{max}-i ja $AUC_{0-\infty}$ väärtust vastavalt ligikaudu 46% ja 80%. Povortsitiniibi samaaegne manustamine koos tugevate süsteemsete CYP3A4 indutseerijate pikaajalise kasutamisega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Samaaegne manustamine koos mõõdukate süsteemsete CYP3A4 indutseerijatega
Povortsitiniibi ekspositsioon võib väheneda, kui seda manustatakse samaaegselt mõõdukate süsteemsete CYP3A4 indutseerijatega (nt tsenobamaat, metamisool, fenobarbitaal ja primidoon), mis võib vähendada povortsitiniibi ravitoimet. PBPK-mudeli prognoosi kohaselt vähenes povortsitiniibi samaaegsel manustamisel pärast efavirensi (mõõdukas CYP3A4 indutseerija) korduvate annuste manustamist povortsitiniibi C_{max} ligikaudu 15% ja AUC ligikaudu 58%. Mõõdukate süsteemsete CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel koos povortsitiniibiga tuleb patsiente jälgida haiguse aktiivsuse muutuste suhtes.

Povortsitiniibi võimalik mõju teiste ravimite farmakokineetikale

Povortsitiniib ei põhjustanud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (nt levonorgestreel ja etünüülöstradiool), väljavoolu transporteri BCRP (nt rosuvastatiin) ega neerutransporterite OCT2/MATE1/MATE2-K (nt metformiin) substraatide ekspositsiooni kliiniliselt olulisi muutusi.

In vitro on povortsitiniib P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Digoksiini (tundlik P-gp substraat) samaaegne manustamine koos povortsitiniibi ühekordse 75 mg annusega suurendas digoksiini AUC_{0-t}-d ja C_{max}-i võrreldes digoksiini monoteraapiaga vastavalt ligikaudu 26% ja 38%. Povortsitiniibi ja digoksiini samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Povortsitiniibi mõju teiste P-gp substraatide farmakokineetikale ei ole hinnatud. Tuleb olla ettevaatlik, sest kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatide, näiteks dabigatraani, sisaldus võib suureneda.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad povortsitiniibiga ravi ajal ja vähemalt 4 nädalat pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Povofortay'd ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Povortsitiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Povofortay on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas povortsitiniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad andmed loomkatsetest näitavad, et imetamise ajal võib toimuda kokkupuude povortsitiniibiga (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Povofortay on vastunäidustatud imetamise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Povortsitiniibi toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Rottidel tehtud uuringutes ei mõjutanud povortsitiniib isasloomade fertiilsust, kuid põhjustas emasloomade fertiilsusele pöörduvat mõju (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Povofortay ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioonid (14,0%) ja akne (11,1%).

Kõrvaltoimete tabel

Järgmised povortsitiniibi kõrvaltoimed põhinevad kliiniliste uuringute andmetel (tabel 2). Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); ja aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100).

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid[a]
	Sage	Follikuliit, Kuseteede infektsioon
	Aeg-ajalt	Võötohatis[b]
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Neutropeenia, Trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperlipideemia[c]
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Akne[d]
Uuringud	Sage	Kreatiini fosfokinaasi suurenenud sisaldus veres
	Aeg-ajalt	Alaniinaminotransferaasi tõus > 3 × ULN[e], Suurenenud aspartaataminotransferaas > 3 × ULN[e]

[a] Hõlmab ülemiste hingamisteede infektsiooni, ülemiste hingamisteede viirusinfektsiooni, nasofarüngiiti, hingamisteede infektsiooni ja orofarüngeaalset valu.
[b] Hõlmab võötohatist ja oftalmilist võötohatist. Vt allpool jaotist „*Infektsioonid*".
[c] Hõlmab hüperlipideemiat, düslipideemiat ja hüperkolesteroleemiat.
[d] Hõlmab aknet, aknesarnast dermatiiti ja tsüstilist aknet.
[e] Hõlmab laboratoorse jälgimise käigus tuvastatud muutusi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2), milles ravi kestis kuni 12 nädalat, teatati infektsioonidest 28,2%-l povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidest, 35%-l povortsitiniibi 75 mg annust saanud patsientidest ja 24,9%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik infektsioone ei olnud rasked, olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ega viinud povortsitiniibiga ravi katkestamiseni. Infektsioonidega seotud kõrvaltoimetest teatati 45 mg ja 75 mg rühmades võrreldes platseeborühmaga järgmiselt: ülemiste hingamisteede infektsioonid (13,3% ja 14,7% *vs*. 10,1%), follikuliit (1,2% ja 3,7% *vs*. 1%), kuseteede infektsioon (3,4% ja 2,2% *vs*. 1,5%), võötohatis (0,5% ja 0,7% *vs*. 0%). Kogu kuni 54 nädala pikkuse raviperioodi jooksul teatati infektsioonidest 49,2%-l patsientidest (65,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), kes said povortsitiniibi 45 mg, ja 55,1%-l patsientidest (71,9 juhtu 100 patsiendiaasta kohta), kes said povortsitiniibi 75 mg.

Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) hõlmas enamik võötohatise juhtudest ainult ühte dermatoomi ning need ei olnud rasked, olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ega

viinud povortsitiniibiga ravi katkestamiseni. Kuni 12 nädala jooksul oli vöötohatise esinemissagedus povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidel 2,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, 75 mg annust saanud patsientidel 3,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja platseebot saanud patsientidel 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kuni 54 nädalat kestnud kogu raviperioodi jooksul oli vöötohatise esinemissagedus povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidel 2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja 75 mg annust saanud patsientidel 2,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) oli kuni 12 nädala jooksul raskete infektsioonide esinemissagedus povortsitiniibi 45 mg saanud patsientidel 0 juhtu 100 patsiendiaasta kohta, povortsitiniibi 75 mg annust saanud patsientidel 2,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja platseebot saanud patsientidel 6,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Kuni 54 nädalat kestnud kogu raviperioodi jooksul oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidel 1,1 juhtu 100 patsiendiaasta kohta ja 75 mg annust saanud patsientidel 2,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Kreatiinfosfokinaasi taseme tõus
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2), milles ravi kestis kuni 12 nädalat, teatati kreatiini fosfokinaasi suurenenud sisaldusest veres 3,2%-l povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidest, 2,7%-l povortsitiniibi 75 mg annust saanud patsientidest ja 0,7%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik taseme tõusudest oli mööduv ja ükski neist ei viinud ravi katkestamiseni.

Lipiidide taseme tõus
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) täheldati kuni 12 nädala jooksul platseeboga võrreldes annusest sõltuvat väikese tihedusega lipoproteiini kolesterooli (LDL-k), üldkolesterooli ja suure tihedusega lipoproteiini kolesterooli (HDL-k) sisalduse suurenemist. Taseme tõusu täheldati 6 nädala jooksul ning see püsis seejärel kuni 54. nädalani stabiilsena. Povortsitiniibiga ravitud patsientidel ei täheldatud võrreldes platseebot saanud patsientidega olulist muutust HDL-/LDL-suhetes ega triglütseriidide sisalduses. Hüperlipideemiaga seotud kõrvaltoimeid esines 2,7%-l povortsitiniibi 45 mg annust saanud patsientidest, 2,0%-l 75 mg annust saanud patsientidest ja 2,2%-l platseebot saanud patsientidest ning ükski juhtudest ei viinud ravi katkestamiseni (vt lõik 4.4).

Neutropeenia
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) esines kuni 12 nädala jooksul neutropeenia 0,2%-l 75 mg annust saanud patsientidest ning 0,0%-l 45 mg annust saanud ja platseebot saanud patsientidest. Neutrofiilide arvu annusest sõltuvad muutused olid mööduvad ja neid täheldati 3 nädala jooksul, seejärel suurenes neutrofiilide arv ravi jätkumisele vaatamata algtaseme suunas. Neutropeenia ja raskete infektsioonide esinemise vahel ei olnud selget seost.

Trombotsütopeenia
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) esines kuni 12 nädala jooksul trombotsütopeenia 1,0%-l 75 mg annust saanud patsientidest ning 0,0%-l 45 mg annust saanud ja platseebot saanud patsientidest. Trombotsüütide arvu annusest sõltuvad muutused olid mööduvad ja neid täheldati 3 nädala jooksul, seejärel suurenes trombotsüütide arv ravi jätkumisele vaatamata algtaseme suunas.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
Platseebokontrolliga uuringutes (STOP-HS1 ja STOP-HS2) esines kuni 12-nädalase ravi jooksul ALAT-i väärtuste suurenemist (> 3 × ULN) 0,7%-l 75 mg saanud patsientidest, 0,2%-l 45 mg saanud patsientidest ja 0,0%-l platseebot saanud patsientidest. ASAT-i väärtuste suurenemist (> 3 × ULN) esines 0,5%-l 75 mg või 45 mg saanud patsientidest ja 0,2%-l platseebot saanud patsientidest. Enamik suurenemistest oli mööduv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes manustati povortsitiniibi ühekordse suukaudse annusena kuni 450 mg üks kord ööpäevas (6 korda suurem kui inimese soovitatav annus 75 mg üks kord ööpäevas) ning korduvate suukaudsete annustena kuni 120 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul. Kõrvaltoimed olid võrreldavad väiksemate annuste korral täheldatutega ning spetsiifilist toksilisust ei tuvastatud. Tervetel täiskasvanud uuringus osalejatel saadud farmakokineetiliste andmete kohaselt eeldatakse, et üle 90% kuni 450 mg manustatud annusest on 5 päeva möödudes elimineerunud.

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8) ning alustada kohe sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, Janus-seotud kinaaside (JAK) inhibiitorid,
ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Povortsitiniib on Janus-kinaasi (JAK) 1 inhibiitor. JAK1 kuulub rakusiseste ensüümide JAK-perekonda, kuhu kuuluvad ka JAK2, JAK3 ja türosiinkinaas 2 (TYK2). JAK-id edastavad rakumembraanil toimuvatest tsütokiinide või kasvufaktori retseptoritega seondumistest lähtuvaid signaale. Signaalirajas fosforüülivad ja aktiveerivad JAK-id signaaliülekande ja transkriptsiooni aktivaatorid (STAT-id), mis moduleerivad geeniekspressiooni. See mõjutab immuunrakkude talitluse ja vereloome rakuprotsesse sõltuvalt kaasatud JAK-i spetsiifilistest isovormidest. Povortsitiniib moduleerib JAK1 signaalirada, takistades sellega seotud STAT-ide fosforüülimist ja aktiveerimist. JAK1-sõltuvatest tsütokiinidest (nt IL-6, IL-2, IL-22) tingitud immuunrakkude aktivatsiooni pärssimise kaudu vähendab povortsitiniib mädase higinäärmepõletikuga seotud naha- ja süsteemset põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

IL-6 indutseeritud STAT3 fosforüülimise inhibeerimine
Tervetel vabatahtlikel põhjustas povortsitiniibi suukaudne manustamine annusest sõltuva IL-6 indutseeritud pSTAT3 inhibeerimise, mis on JAK1 signaaliülekande farmakodünaamiline marker. Maksimaalne inhibeerimine ilmnes 1...6 tundi pärast manustamist.

Suure tundlikkusega C-reaktiivne valk (hsCRP)
Povortsitiniibi kasutamisel täheldati seerumi hsCRP, mis on peamiselt JAK1 raja kaudu IL-6 signaaliülekande poolt indutseeritav põletikumarker, sisalduse vähenemist võrreldes algtasemega juba esimesel uuringuvisiidil (3. nädalal).

Südame elektrofüsioloogia
Povortsitiniibi võimalikku QT-intervalli pikendavat toimet hinnati tervetel osalejatel platseebo- ja positiivse kontrolliga põhjalikus QT-uuringus pärast povortsitiniibi ühekordse 450 mg annuse manustamist. Kliiniliselt olulist mõju QTc-intervallile ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Povortsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus STOP-HS1 ja STOP-HS2, milles osales 1227 mõõduka kuni raske mädase higinäärmepõletikuga täiskasvanud patsienti. Patsientidel oli mädase higinäärmepõletiku diagnoos (Hurley II või III staadium) olnud vähemalt 3 kuud ning algtasemel pidi neil olema vähemalt 5 põletikukollet (st abstsesside arvu ja põletikuliste sõlmede arvu summa), mis

paiknesid vähemalt 2 anatoomilises piirkonnas. Patsientidel oli anamneesis ebapiisav ravivastus mädase higinäärmepõletiku vähemalt 3 kuud kestnud ravile ühe või enama tavapärase süsteemse raviga (suukaudse antibiootikumi või bioloogilise ravimiga) või neil oli esinenud tavapärase süsteemse ravi talumatus või vastunäidustus. Kõik patsiendid olid varem saanud süsteemset ravi; 96% neist oli varem saanud suukaudset antibiootikumravi ja 37% bioloogilist ravi (peamiselt adalimumabiga). Kokku kuulus anti-TNF-ravi järgsesse koondpopulatsiooni 330 patsienti, kes määratleti järgmiselt: neil oli anamneesis ebapiisav ravivastus vähemalt 3-kuulisele ravile ühe või enama mädase higinäärmepõletiku vastase bioloogilise anti-TNF-ravimiga või oli neil tekkinud talumatus mädase higinäärmepõletiku vastase bioloogilise anti-TNF-ravimi suhtes või oli sellise ravimi kasutamine vastunäidustatud.

Uuringutes STOP-HS-1 ja STOP-HS-2 randomiseeriti patsiendid suhtes 1 : 1 : 1 saama povortsitiniibi 45 mg üks kord ööpäevas, povortsitiniibi 75 mg üks kord ööpäevas 54 nädala jooksul või platseebot üks kord ööpäevas kuni 12. nädalani, millele järgnes ravi povortsitiniibiga 45 mg või 75 mg üks kord ööpäevas kuni 54. nädalani. Povortsitiniibi monoteraapiana kasutamise hindamiseks ei olnud platseebokontrolliga perioodil mädase higinäärmepõletiku korral samaaegne süsteemsete antibiootikumide kasutamine lubatud, välja arvatud päästeravi korral (arvestati ravivastuse mittesaavutanud patsientidena).

Mõlema uuringu esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalal mädase higinäärmepõletiku kliinilise ravivastuse 50 (HiSCR50), st abstsesside ja põletikuliste sõlmede koguarvu vähenemise vähemalt 50% võrreldes algtasemega, ilma abstsesside või dreenivate fistulite arvu suurenemiseta. Peamiste teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid HiSCR75 saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal, nahavalu skoori NRS30 saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal nende patsientide seas, kelle nahavalu numbrilise hindamisskaala (*numerical rating scale*, NRS) skoor oli algtasemel ≥ 3, ning patsientide osakaal, kellel tekkis ägenemine 12. nädalaks.

Eelnevalt kavandatud analüüsid annavad andmeid määratletud anti-TNF-ravi järgse populatsiooni kohta. Uuringus STOP-HS-1 hinnati 608 patsienti ja uuringus STOP-HS-2 619 patsienti, kellest vastavalt 154 patsienti (25,3%) ja 176 patsienti (28,4%) kuulusid anti-TNF-ravi järgsesse populatsiooni. Selle rühma algnäitajad olid mõlemas uuringus sarnased ja iseloomulikud mõõduka kuni raske mädase higinäärmepõletikuga populatsioonile. TNF vastase ravi järgses koondpopulatsioonis oli kõige sagedamini varem kasutatud bioloogiline ravim adalimumab ning 87,6% patsientidest oli varem saanud suukaudset antibiootikumravi. Patsientidel oli haiguse keskmine kestus 12,3 aastat. Hurley II ja III staadiumiga patsientide osakaalud olid vastavalt 52% (STOP-HS-1-s 48,7% ja STOP-HS-2-s 55,1%) ja 48% (STOP-HS-1-s 51,3% ja STOP-HS-2-s 44,9%). Abstsesside ja põletikuliste sõlmede (*abscess and inflammatory nodule*, AN) keskmine arv oli 14,4 ning dreenivate fistulite keskmine arv 3,7. Nahavalu keskmine NRS-i skoor oli 6,0. 63% patsientidest olid naised ning kõigi patsientide keskmine vanus oli 38,6 aastat. 73% patsientidest olid valged ja 14% olid mustanahalised või afroameeriklased. Enamik patsiente olid praegused (45,5%) või endised (17,9%) suitsetajad ning nende KMI oli ≥ 30 kg/m^2 (61,5%).

Kliiniline ravivastus TNF vastase ravi järgses populatsioonis
Ravi povortsitiniibiga parandas 12. nädalal võrreldes platseeboga haiguse aktiivsust (tabel 3). Anti-TNF-ravi järgses koondpopulatsioonis oli 12. nädalal HiSCR50 saavutanud patsientide osakaal povortsitiniibi 45 mg ja 75 mg rühmas suurem kui platseeborühmas (tabel 3). Kliiniline ravivastus püsis kuni 54. nädalani.

Tabel 3. Ravivastus uuringutes STOP-HS1 ja STOP-HS2 12. nädalal (TNF vastase ravi järgne ravikavatsuslik (ITT) populatsioon)

	Koondandmed (STOP-HS1 ja STOP-HS2)		
	Platseebo üks kord ööpäevas (N = 98)	**Povortsitiniib 45 mg üks kord ööpäevas (N = 118)**	**Povortsitiniib 75 mg üks kord ööpäevas (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Ravivastuse määra erinevus (95% CI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Ravivastuse määra erinevus (95% CI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7, 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6, 25,5)
Nahavalu NRS30[d,f], n (%) Ravivastuse määra erinevus (95% CI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (–3,6, 19,9)
Ägenemine[e,f], n (%) Ravivastuse määra erinevus (95% CI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) −15,4 (–28,0, –2,8)	26 (22,8) −18,9 (–31,4, –6,3)

[a] HiSCR50 määratleti AN-arvu vähemalt 50% vähenemisena võrreldes algtasemega, ilma abstsesside või dreenivate fistulite arvu suurenemiseta.
[b] Nominaalsed 95% CI-d
[c] HiSCR75 määratleti AN-arvu vähemalt 75% vähenemisena võrreldes algtasemega, ilma abstsesside või dreenivate fistulite arvu suurenemiseta.
[d] Nahavalu tulemusnäitajaid hinnati patsientidel, kelle nahavalu NRS-i skoor oli algtasemel ≥ 3. Nahavalu NRS30 määratleti kui nahavalu NRS-i skoori vähemalt 30% ja vähemalt 1 ühiku võrra vähenemine võrreldes algtasemega. Uuringute STOP-HS1 ja STOP-HS2 koondandmete puhul: N = 80 platseeborühmas, N = 102 povortsitiniibi 45 mg (üks kord ööpäevas) rühmas ja N = 100 povortsitiniibi 75 mg (üks kord ööpäevas) rühmas.
[e] Ägenemine määratleti AN-i koguarvu vähemalt 25% suurenemisena võrreldes algtasemega ja AN-i koguarvu vähemalt 2 võrra suurenemisena võrreldes algtasemega; andmed näitavad ägenemisega patsientide osakaalu 12 nädala jooksul.
[f] Patsiente, kes katkestasid ravi mis tahes põhjusel või said 12. nädalaks mädase higinäärmepõletiku raviks süsteemseid antibiootikume või muid keelatud ravimeid, käsitleti ravivastuse mittesaavutanud või ägenemisega patsientidena.

Kliiniline ravivastus ITT-kogupopulatsioonis
Esmane tulemusnäitaja (HiSCR50 12. nädalal) oli ITT-kogupopulatsioonis statistiliselt oluline nii uuringus STOP-HS1 kui ka uuringus STOP-HS2 ning mõlema povortsitiniibi annuse (45 mg ja 75 mg) korral.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Povofortay'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta mädase higinäärmepõletiku ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Povortsitiniibi suukaudse ühekordse või korduva manustamise järel on ravimi imendumise mediaan-T_{max} 2...4 tundi. Tasakaalukontsentratsioon plasmas saavutatakse 9 päeva jooksul ning kumulatsioonikoefitsient on 2,2...2,6-kordne. Povortsitiniibi samaaegne manustamine rasvarikka toiduga ei avaldanud 45 mg ega 75 mg annuse korral povortsitiniibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju ($AUC_{0-\infty}$ suurenes vastavalt 8...14% ja C_{max} 6...13%). Kliinilistes uuringutes manustati povortsitiniibi sõltumata söögikordadest. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli povortsitiniibi farmakokineetika hinnatud annuste vahemikus (6 mg kuni 225 mg) lineaarne.

Ravimpreparaadi kontsentratsioonid nahas
Tervetel osalejatel olid pärast povortsitiniibi 75 mg manustamist üks kord ööpäevas ravimi kontsentratsioonid nahakoes ja plasmas vähemalt 7 päeva (168 tunni) jooksul pärast viimast annust sarnased.

Jaotumine

Povortsitiniib seondub tugevalt valkudega ning inimese *ex vivo* seondumata fraktsioon on 6,4%. Povortsitiniib jaotub vererakkudesse vähesel määral ning vere ja plasma üldradioaktiivsuse suhe on 0,656 kuni 0,887. Povortsitiniib seondub tugevalt naha valkudega ning dermatoomiga (epidermis koos dermisega) võetud inimese naha homogenaadis on vaba fraktsioon 4,2% Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli mädase higinäärmepõletikuga patsientidel jaotusruumala (Vd/F) 285,9 l.

Biotransformatsioon

In vitro CYP-fenotüüpimise ja metaboliitide profiilianalüüsi tulemused näitasid, et povortsitiniib metaboliseerus peamiselt CYP3A4 vahendusel, kusjuures UGT1A4 ja UGT1A3 osakaal oli väiksem. Inimestel tehtud radioaktiivselt märgistatud ravimi uuringus moodustas muutumatu povortsitiniib 69,3% kogu radioaktiivsusest plasmas, samas kui ainus peamine metaboliit (M12, dimetüülpürasoolrühma N-glükuronidatsiooni produkt) moodustas 25,9% kogu ringlevast radioaktiivsusest. Povortsitiniibi farmakoloogiline toime tuleneb algühendist. Povortsitiniibi aktiivseid metaboliite ei ole tuvastatud.

Eritumine

Pärast [^{14}C]-povortsitiniibi ühekordset suukaudset manustamist eritus radioaktiivsus peamiselt väljaheitega (59,2%) ja väiksemal määral uriiniga (30,6%). Inimese eritistes tuvastatud kõige ulatuslikumalt esindatud analüüt oli muutumatul kujul povortsitiniib (7,1% uriinis ja 29,1% väljaheites), samas kui kõige olulisem metaboliit (M3, dimetüülbipürasoolrühma hüdroksüülimise produkt) moodustas 12% manustatud annusest. Povortsitiniibi keskmine terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 27...35 tundi.

Patsientide erirühmad

Kehakaal, vanus, sugu ja etniline päritolu
Kehakaal, vanus, sugu, rass ega etniline päritolu ei avaldanud povortsitiniibi ekspositsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Neerukahjustus
Raske neerukahjustusega osalejatel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...29 ml/min/1,73 m^2) oli povortsitiniibi C_{max} 21% väiksem ja AUC 20% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga osalejatel, kusjuures eGFR arvutati MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, neeruhaiguse dieedi muutmise) valemi abil. Neid muutusi ekspositsioonis ei peeta kliiniliselt oluliseks. Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega osalejatel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15...89 ml/min/1,73 m^2) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega osalejatel oli povortsitiniibi C_{max} enne ja pärast hemodialüüsi vastavalt 36% ja 31% väiksem ning AUC vastavalt 40% ja 26% väiksem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hemodialüüs ei mõjutanud povortsitiniibi farmakokineetikat. Neid muutusi ekspositsioonis ei peeta kliiniliselt olulisteks ning veidi väiksem plasmakontsentratsioon ei põhjusta ohutusprobleeme.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, sealhulgas hemodialüüsi saavatel patsientidel, ei ole annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus
Mõõduka maksakahjustusega osalejatel olid povortsitiniibi (üldise või seondumata) plasma AUC ja C_{max} sarnased normaalse maksafunktsiooniga tervetel osalejatel täheldatutega. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A ja B) ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustusega osalejatel (Childi-Pugh' klass C) olid seondumata povortsitiniibi C_{max} ja AUC vastavalt ligikaudu 40% ja 76% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga osalejatel. Suurenenud seondumata fraktsiooni ekspositsiooni tõttu on raske maksakahjustusega patsientidele soovitatav maksimaalne annus 45 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet.

Üldine toksilisus

Korduvtoksilisuse mittekliinilistes uuringutes täheldati toimet immuun- ja vereloomesüsteemile, mis oli tingitud povortsitiniibi farmakoloogilistest omadustest (JAK-i inhibeerimisest).

Sprague-Dawley rottidel tehtud ühekuulises toksilisuse uuringus ja Long-Evansi rottidel tehtud kolmekuulises uuringus täheldati luudes mööduvaid ja pöörduvaid mikroskoopilisi leide (40 korda suurem inimese AUC-st maksimaalse inimesele soovitatava annuse (*maximum recommended human dose*, MRHD) 75 mg korral) vanuses, mis on võrreldav ≥ 12-aastaste noorukitega; sarnaste annuste juures 3- ja 6-kuulistes rottide toksilisuse uuringutes leide luudes ei täheldatud (kuni 42 korda suurem inimese AUC-st MRHD 75 mg korral). Koertel tehtud korduvtoksilisuse uuringutes ei täheldatud leide luudes (võrreldav ≥ 12-aastaste noorukitega; ekspositsioon oli kuni 9 korda suurem inimese AUC-st MRHD 75 mg korral).

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Viljakuse ja varajase embrüonaalse arengu uuringutes ei avaldanud povortsitiniib mõju isaste rottide viljakusele ega spermatogeneesile (ekspositsioon kuni 37 korda suurem inimese AUC-st MRHD 75 mg korral). Povortsitiniib avaldas kahjulikku mõju emaste rottide viljakusele (väiksem viljakusindeks, kollakehade ja implantatsioonikohtade arv ning suurem implantatsioonieelne ja -järgne hukkumine). Need toimed taandusid pärast ravi lõpetamist 3 nädalaks. Mõju viljakusele ei täheldatud ekspositsiooni juures, mis võrdub 0,9-kordse inimese AUC-ga MRHD 75 mg korral.

Embrüo ja loote arengu uuringutes põhjustas povortsitiniibi suukaudne manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele mõlemal liigil embrüo ja loote elulemuse vähenemist (implantatsioonijärgne hukkumine) ning loote kehamassi vähenemist. Rottidel täheldati levinud luustiku variatsiooni (rudimentaarsed 14. roided) esinemissageduse suurenemist. Rottidel ega küülikutel ei täheldatud otseselt povortsitiniibiga seotud loote väärarenguid. Küülikutel täheldati levinud taustväärarengu (nabasonga) esinemissageduse suurenemist, mida peeti loote kaalule avalduva toime tagajärjeks. Povortsitiniib ei avaldanud embrüo ja loote arengule kahjulikku toimet ekspositsiooni korral, mis oli rottidel kuni 4,1 korda ja küülikutel kuni 4,9 korda suurem inimese AUC-st MRHD 75 mg korral.

Sünnieelse ja -järgse arengu uuringus täheldati suure annuse saanud tiinetel rottidel (ekspositsioon oli 16 korda suurem inimese AUC-st MRHD 75 mg korral) düstookia tunnuseid koos pikenenud poegimisega, selle annuse saanud järglastel oli ka väiksem kehakaal ja väiksem sünnijärgne elulemus. Esi- ja tagajäsemete piiratud kasutamine, mis ühtis lahangul leitud käppade malrotatsiooni ning jäsemeluude kõverdunud või deformeerunud skeletivariatsioonidega, viis järglaste enneaegse surmamiseni 21. postnataalsel päeval. Ekspositsiooni korral, mis vastas 0,6-kordsele inimese AUC-le MRHD 75 mg korral, ei täheldatud emade ega järglaste arengus toksilisi toimeid. Imetamisperioodil leidis kinnitust povortsitiniibi ekspositsioon järglastel. Povortsitiniibi plasmakontsentratsiooni F1-järglaste ja F0-emaste rottide keskmine suhe 2 tundi pärast annuse manustamist 10. postnataalsel päeval oli 0,08...0,2.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Hüpromelloos
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Kopovidoon (E1208)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Hüpromelloos (E464)
Kopovidoon (E1208)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (E1521)
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Punane raudoksiid (E172)
Briljantsinine FCF (E133)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PCTFE/alumiiniumist blister, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti. Ühes karbis on 28 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Povofortay turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja leppima liikmesriigi pädeva asutusega kokku koolitusprogrammi sisu ja vormi, sealhulgas teabe edastamise vahendid, levitamise korra ning kõik muud programmi aspektid.

Programmi eesmärk on suurendada tervishoiutöötajate ja patsientide teadlikkust vöötohatise ja teiste raskete ning oportunistlike infektsioonide riskidest, emakasisesest kokkupuutest tingitud embrüofetaalsest toksilisusest (rasedusriskist), pahaloomuliste kasvajate, mittemelanoomse nahavähi, raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste ja venoosse trombemboolia riskidest ning nende riskide ohjamisest.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Povofortay'd turustatakse, on kõigil Povofortay'd eeldatavasti määravatel, väljastavatel või kasutavatel tervishoiutöötajatel ning patsientidel/hooldajatel juurdepääs järgmisele teabematerjalide paketile või et see antakse neile.

Tervishoiutöötaja teabematerjalid peavad sisaldama:
• ravimi omaduste kokkuvõtet;
• tervishoiutöötaja juhendit;
• patsiendikaarti.

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmisi põhielemente.

- Üldine sissejuhatav tekst, mis märgib, et tervishoiutöötaja juhend sisaldab olulist teavet povortsitiniibi väljakirjutamisel patsiendiga läbiviidava arutelu toetamiseks. Brošüür sisaldab samuti teavet meetmete kohta, mida saab võtta, et vähendada patsiendi povortsitiniibiga seotud peamiste ohutusaspektide riski.
- Näidustust ja annustamist puudutav teave, mis on esitatud selleks, et kinnitada, kellel tohib povortsitiniibi kasutada.
- Tervishoiutöötajatele mõeldud tekst, millega selgitada patsientidele patsiendikaardi olulisust.
- Kasutamine 65-aastastel ja vanematel patsientidel
    - Tekst, mis rõhutab riske nendel patsientidel ja 45 mg annuse kasutamist.

- *Embrüo- ja lootetoksilisuse risk pärast kokkupuudet ravimiga emakas.*
    - Teave, mis märgib, et povortsitiniibi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal.
    - Üksikasjalik teave selle kohta, kuidas vähendada rasedusaegse kokkupuute riski rasestumisvõimelistel naistel, lähtudes järgmisest: povortsitiniib on raseduse ajal vastunäidustatud; rasestumisvõimelistel naistel tuleb soovitada kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit nii ravi ajal kui ka 4 nädala jooksul pärast povortsitiniibiga ravi viimase annuse manustamist ning patsientidel tuleb soovitada teavitada oma tervishoiutöötajat kohe, kui nad arvavad, et võivad olla rasedad, või kui rasedus on kinnitatud.

- *Vöötohatise risk*
    - Tekst vöötohatise riski kohta povortsitiniibiga ravi ajal.
    - Üksikasjalik teave patsientide nõustamiseks infektsiooni nähtude ja sümptomite kohta, mille korral tuleb kiiresti arsti poole pöörduda.

- *Raskete ja oportunistlike infektsioonide risk*
    - Tekst infektsioonide riski kohta povortsitiniibiga ravi ajal.
    - Tekst, mis märgib, et povortsitiniibi ei tohi kasutada ägedate raskete süsteemsete infektsioonidega patsientidel.
    - Tekst raskete infektsioonide suurema riski kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel.
    - Üksikasjad selle kohta, kuidas konkreetsete kliiniliste meetmete abil infektsiooniriski vähendada (milliseid laboratoorseid parameetreid tuleb kontrollida enne povortsitiniibiga ravi alustamist, tuberkuloositest, patsientide vaktsineerimine vastavalt kohalikele juhistele ning povortsitiniibiga ravi katkestamine infektsiooni tekkimisel).
    - Tekst elusvaktsiinide vältimise kohta enne povortsitiniibiga ravi ja selle ajal.
    - Üksikasjalik teave patsientide nõustamiseks infektsiooni nähtude ja sümptomite kohta, mille korral tuleb kiiresti arsti poole pöörduda.

- *Pahaloomulise kasvaja ja mittemelanoomse nahavähi risk*
    - Tekst selle kohta, et povortsitiniibi tohib suure pahaloomuliste kasvajate riskiga patsientidel kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole, koos näidetega patsientidest, kellel võib olla suur risk.
    - Tekst, mis rõhutab soovitust kasutada riskiteguritega patsientidel väikseimat efektiivset annust (45 mg).
    - Meeldetuletus patsientide perioodilise nahakontrolli vajaduse kohta.

- *Raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste risk*
    - Tekst selle kohta, et povortsitiniibi tohib suure raske kardiovaskulaarse tüsistuse riskiga patsientidel kasutada ainult juhul, kui sobivaid alternatiivseid ravivõimalusi ei ole, koos näidetega patsientidest, kellel võib olla suur risk.
    - Tekst, mis rõhutab soovitust kasutada riskiteguritega patsientidel väikseimat efektiivset annust (45 mg).
    - Tekst selle kohta, et lipiide tuleb jälgida ja reguleerida vastavalt ravijuhistele.

- *Venoosse trombemboolia risk*
    - Näited riskiteguritest, mis võivad suurendada patsiendi venoosse trombemboolia (sealhulgas süvaveenitromboosi ja kopsuemboolia) riski ning mille esinemisel tuleb povortsitiniibi kasutamisel olla ettevaatlik.
    - Povortsitiniibiga ravi ajal tuleb kõrge riskiga patsientide puhul olla ettevaatlik.
    - Tekst, mis rõhutab soovitust kasutada riskiteguritega patsientidel väikseimat efektiivset annust (45 mg).
    - Tekst selle kohta, et patsiente tuleb perioodiliselt uuesti hinnata venoosse trombemboolia riski muutuste suhtes.
    - Tekst povortsitiniibi kasutamise lõpetamise, venoosse trombemboolia hindamise ja asjakohase ravi vajaduse kohta, kui tekivad süvaveenitromboosi või kopsuemboolia kliinilised nähud.

Patsiendi teabematerjalid peavad sisaldama:
• pakendi infolehte;
• patsiendikaarti.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmist põhiteavet.
- Povofortay väljakirjutaja kontaktandmed.
- Tekst selle kohta, et patsient peab patsiendikaarti alati kaasas kandma ja näitama seda kõigile oma ravis osalevatele tervishoiutöötajatele (st povortsitiniibi mittemääranud arstid, erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajad jne).
- Tekst Povofortay kohta (st mis see on ja milleks seda kasutatakse).
- Infektsioonide risk
    - Infektsiooni nähtude ja sümptomite kirjeldus, mida patsient peab teadma, et vajaduse korral tervishoiutöötaja poole pöörduda.
    - Tekst patsientide ja neid ravivate tervishoiutöötajate nõustamiseks elusvaktsiinide kasutamisega seotud riski kohta, kui neid manustatakse vahetult enne Povofortay'ga ravi ja ravi ajal, koos elusvaktsiinide näidetega.
- Verehüüvete tekkerisk veenides või kopsudes
    - Veenides (süvaveenitromboos) või kopsudes (kopsuemboolia) tekkivate verehüüvete nähtude ja sümptomite kirjeldus, millest patsient peab olema teadlik, et vajaduse korral kohe tervishoiutöötaja poole pöörduda.
- Südamehaiguse risk
    - Südamehaiguse nähtude ja sümptomite kirjeldus, mida patsient peab teadma, et vajaduse korral tervishoiutöötaja poole pöörduda.
- Meeldetuletus vähiriski kohta. Meeldetuletus nahavähi riski kohta ning soovitus, et patsient teavitaks arsti, kui nahal tekib mõni uus moodustis.
- Tekst selle kohta, kuidas vähendada ravimi ekspositsiooni riski raseduse ajal rasestumisvõimelistel naistel.
    - Povofortay kasutamine on raseduse ajal vastunäidustatud. Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja 4 nädala jooksul pärast Povofortay kasutamise lõpetamist ning nad peavad teavitama kohe oma tervishoiutöötajat, kui nad kahtlustavad rasedust või kui rasedus on kinnitatud.
        - Meeldetuletus kasutada rasestumisvastaseid vahendeid, teave selle kohta, et Povofortay on raseduse ajal vastunäidustatud, ning juhis teavitada oma tervishoiutöötajat, kui patsient rasestub Povofortay võtmise ajal.
- Tekst laboratoorse jälgimise vajaduse kohta.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
povortsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg povortsitiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2067/001 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2067/002 98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

povofortay 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Povofortay 45 mg tabletid
povortsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Incyte (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
povortsitiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75 mg povortsitiniibi (fosfaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Ärge poolitage, purustage ega närige tabletti.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/26/2067/003 28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/26/2067/004 98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

povofortay 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Povofortay 75 mg tabletid
povortsitiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Incyte (logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
povortsitiniib

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Povofortay ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Povofortay võtmist
3. Kuidas Povofortay’d võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Povofortay’d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Povofortay ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Povofortay
Povofortay sisaldab toimeainena povortsitiniibi, mis kuulub Janus-kinaasi inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma ja aitab vähendada põletikku.

Povofortay’d kasutatakse mädase higinäärmepõletiku raviks, mida nimetatakse mõnikord ka *acne inversa*’ks. Seda kasutatakse täiskasvanutel, kelle seisund ei ole teiste ravimitega, mida nimetatakse TNF vastaseks raviks, piisavalt paranenud või kes ei saa neid ravimeid kasutada.

Mädane higinäärmepõletik on pikaajaline põletikuline nahahaigus, mis põhjustab valulikke nahakahjustusi, sealhulgas:
- sõlmed (tükid);
- abstsessid (vedelikuga täidetud paised);
- fistulid (nahaalused kanalid, mis tekivad tükkide või paisete ühenduste korral), millest võib lekkida vedelikku (eritist), põhjustades ebameeldivat lõhna või sügelust.

See mõjutab kõige sagedamini teatud nahapiirkondi, näiteks rindadealust piirkonda, kaenlaaluseid, reite sisekülgi, kubemepiirkonda ja tuharaid. Mõjutatud piirkondades võivad tekkida armid.

Povofortay toimeaine povortsitiniib vähendab organismis põletikuga seotud ensüümi (valgu) JAK1 (Janus-kinaas 1) aktiivsust. Selle ensüümi aktiivsust vähendades aitab povortsitiniib vähendada mädase higinäärmepõletiku põhjustatud nahakahjustusi ja valu.

2. Mida on vaja teada enne Povofortay võtmist

Povofortay'd ei tohi võtta,
- kui olete povortsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on aktiivne raske infektsioon, sealhulgas tuberkuloos.
- kui olete rase või imetate.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Povofortay võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui
- olete vanem kui 65 aastat. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem infektsioonide, südameprobleemide, sealhulgas südameinfarkti, ja teatud tüüpi vähkkasvajate risk. Teie arst arutab teiega, kas Povofortay sobib teile;
- teil on infektsioon või teil tekivad sageli infektsioonid. Rääkige oma arstile, kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, näiteks palavik, tavapärastest mädase higinäärmepõletiku kahjustustest erinevad haavad, tavapärasest suurem väsimus või hambaprobleem. Povofortay võib vähendada organismi võimet infektsioonidega võidelda, põhjustada olemasoleva infektsiooni süvenemist või suurendada uue infektsiooni tekkeriski. Kui teil on diabeet või olete 65-aastane või vanem, võib teil olla suurem risk infektsioonide tekkeks;
- teil on või on olnud tuberkuloos või olete olnud tihedas kontaktis tuberkuloosi põdeva inimesega. Teie arst kontrollib teid enne Povofortay'ga ravi alustamist tuberkuloosi suhtes ja võib teid Povofortay'ga ravi ajal uuesti kontrollida. Teatage oma arstile, kui Povofortay'ga ravi ajal tekib püsiv köha või palavik, öine higistamine või kehakaalu langus, sest need võivad olla tuberkuloosi sümptomid;
- teil on varem olnud vöötohatise infektsioon, sest Povofortay võib põhjustada selle uuesti tekkimise. Teatage oma arstile, kui teil tekib villidega valulik nahalööve, sest see võib olla vöötohatise sümptom;
- teil on või on varem olnud B- või C-hepatiit;
- teid on hiljuti vaktsineeritud või plaanite lasta end vaktsineerida. Selle põhjuseks on asjaolu, et teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks, ei soovitata Povofortay kasutamise ajal manustada;
- teil on või on varem olnud vähk, te suitsetate või olete varem suitsetanud. Teie arst arutab teiega, kas Povofortay sobib teile;
- Povofortay'd võtvatel patsientidel on täheldatud mittemelanoomset nahavähki. Teie arst võib soovitada teil käia Povofortay võtmise ajal regulaarselt nahakontrollis. Kui ravi ajal või pärast ravi tekivad uued nahakahjustused või olemasolevate nahakahjustuste välimus muutub, teatage sellest oma arstile;
- teil on või on olnud südamehaigus. Teie arst arutab teiega, kas Povofortay sobib teile;
- teil on olnud verehüübeid jalaveenides (süvaveenitromboos) või kopsudes (kopsuemboolia) või teil on suurenenud risk nende tekkeks (nt kui teile on hiljuti tehtud ulatuslik operatsioon, kui kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid või hormoonasendusravi või kui teil või teie lähisugulastel on tuvastatud vere hüübimishäire). Teie arst arutab teiega, kas Povofortay sobib teile. Teatage oma arstile, kui teil tekib jala või käe turse, jala või käe valu või hellus, jala või käe punetus või värvuse muutus, valu rinnus või ülaseljas, õhupuudus või hingamisraskused, sest need võivad olla veenides tekkinud verehüüvete tunnused.

Vereanalüüsid
Teie arst teeb enne Povofortay'ga ravi või ravi ajal vereanalüüse ning võib vajaduse korral teie ravi kohandada.

Lapsed ja noorukid
Ärge kasutage Povofortay'd lastel ja noorukitele vanuses alla 18 aasta, sest selles vanuserühmas ei ole ravimit uuritud.

Muud ravimid ja Povofortay
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Seda seetõttu, et mõned ravimid võivad vähendada Povofortay toimet või suurendada

kõrvaltoimete tekkimise riski. On väga oluline rääkida oma arsti või apteekriga, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:
- klaritromütsiin, rifampitsiin või erütromütsiin: ravimid bakteriaalsete infektsioonide raviks;
- itrakonasool, ketokonasool, posakonasool, vorikonasool või flukonasool: ravimid seeninfektsioonide raviks;
- tsenobamaat, fenobarbitaal, fenütoiin või primidoon: krambihoogude raviks kasutatavad ravimid;
- metamisool: valu raviks kasutatav ravim;
- tsüklosporiin, bioloogilised immuunmodulaatorid või muud süsteemsed Janus-kinaasi inhibiitorid: immuunsüsteemi mõjutavad ravimid.

Rasedus, imetamine ja viljakus
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Naiste rasestumisvastased vahendid
Kui võite rasestuda, kasutage Povofortay'ga ravi ajal ja vähemalt 4 nädala jooksul pärast viimast annust tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Teie arst saab teile soovitada sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus
Ärge kasutage Povofortay'd, kui olete rase, sest see võib kahjustada sündimata last. Rääkige kohe oma arstile, kui jääte ravi ajal rasedaks või arvate, et olete rasedaks jäänud.

Imetamine
Ärge kasutage Povofortay'd imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima või kas see mõjutab rinnaga toidetavat last.

Fertiilsus
Povortsitiniibi toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed näitavad, et Povofortay võib põhjustada rasestumisvõimelistel naistel ajutisi viljakusprobleeme. See toime pöördub pärast ravi lõpetamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Povofortay ei mõjuta eeldatavasti teie autojuhtimise ega masinate käsitsemise võimet.

Povofortay sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Povofortay'd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus
Povofortay soovitatav annus on kas 45 mg või 75 mg üks kord ööpäevas. Teie arst otsustab teie haigusseisundi ja haigusloo põhjal, milline annus on teile sobiv. Teie ravivastuse põhjal võib arst soovitada annust täiendavalt kohandada.

Neelake tablett tervelt alla koos toiduga või ilma. Ärge purustage, poolitage ega närige tabletti.

Teie arst otsustab, kui kaua peate Povofortay'd võtma.

Kui teie seisund ei ole pärast 12-nädalast ravi paranenud, rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Povofortay'd rohkem, kui ette nähtud
Pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Kui te unustate Povofortay'd võtta
- Võtke ununenud annus niipea, kui see teile meenub, kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähemalt 12 tundi.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi, jätke ununenud annus vahele ja võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Povofortay võtmise
Ärge lõpetage Povofortay võtmist ilma eelnevalt oma arstiga konsulteerimata. Kui lõpetate ravi, võivad mädase higinäärmepõletiku sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstiga, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st)
- ülemiste hingamisteede (nina ja kurgu) infektsioonid;
- akne.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)
- karvanääpsude põletik (follikuliit);
- kuseteede infektsioon;
- vereanalüüsiga tuvastatav vere rasvasisalduse (kolesteroolisisalduse) suurenemine;
- peavalu;
- kreatiinfosfokinaasi (CPK) sisalduse suurenemine veres (ensüüm, mis vabaneb verre lihase kahjustumisel).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)
- vöötohatis (valulik villiline lööve ühes kehapiirkonnas);
- vereanalüüsiga tuvastatav valgete vereliblede vähene sisaldus veres;
- vereanalüüsiga tuvastatav trombotsüütide vähene sisaldus veres;
- vereanalüüsiga tuvastatav suurenenud maksaensüümid veres (suurenenud ALAT ja ASAT).

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Povofortay'd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Povofortay sisaldab
Toimeaine on povortsitiniib.

Povofortay 45 mg tabletid
- Üks tablett sisaldab povortsitiniibfosfaati, mis vastab 45 mg povortsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
  - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp), hüpromelloos ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Povofortay sisaldab naatriumi“).
  - Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), kopovidoon (E1208), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), keskmise ahelaga triglütseriidid, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Povofortay 75 mg tabletid
- Üks tablett sisaldab povortsitiniibfosfaati, mis vastab 75 mg povortsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
  - Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat (A-tüüp), hüpromelloos ja magneesiumstearaat (vt lõik 2 „Povofortay sisaldab naatriumi“).
  - Õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), kopovidoon (E1208), titaandioksiid (E171), makrogool (E1521), keskmise ahelaga triglütseriidid, briljantsinine FCF (E133) ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Povofortay välja näeb ja pakendi sisu
Povofortay 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad kuni roosad, ovaalsed, ligikaudu 16 mm × 8 mm suurused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „INCY“ ja teisel küljel „45“.

Povofortay 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helelillad kuni lillad, ovaalsed, ligikaudu 16 mm × 8 mm suurused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis „INCY“ ja teisel küljel „75“.

Tabletid on pakitud PVC-PCTFE/alumiiniumblistritesse. Ühes karbis on 28 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.