LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg povorsitinibia (fosfaattina).

Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg povorsitinibia (fosfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Hennon vaaleanpunainen tai vaaleanpunainen, soikea tabletti, jonka koko on noin 16 mm x 8 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”INCY” ja toisella ”45”.

Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Vaaleanvioletti tai violetti, soikea tabletti, jonka koko on noin 16 mm x 8 mm ja jonka toisella puolella on merkintä ”INCY” ja toisella ”75”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Povofortay on tarkoitettu aktiivisen keskivaikean tai vaikean hidradenitis suppurativan (märkivä hikrauhastulehdus) hoitoon aikuisille, joilla TNF-estäjähoidon vaste on ollut riittämätön tai jotka eivät siedä hoitoa tai joille se on vasta-aiheinen.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo hidradenitis suppurativan diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Annos on 45 mg tai 75 mg kerran vuorokaudessa potilaan yksilöllisten ominaisuuksien mukaan:

- 45 mg:n annos kerran vuorokaudessa suositellaan potilaille, joilla on suurentunut laskimotromboosin (VTE), vakavien sydänperäisten haittatapahtumien (MACE) ja maligniteettien riski (ks. kohta 4.4).

- 75 mg:n annos kerran vuorokaudessa voi olla tarkoituksenmukainen potilaille, joiden tautitaakka on suuri ja joilla laskimotromboosin (VTE), vakavien sydänperäisten haittatapahtumien (MACE) ja maligniteettien riski ei ole suurentunut (ks. kohta 4.4).
- 75 mg:n annos kerran vuorokaudessa voi olla tarkoituksenmukainen myös potilaille, joilla ei saavuteta riittävää vastetta 45 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa.
- Hoidossa on käytettävä pienintä annosta, jolla vaste säilyy.

Hoidon lopettamista on harkittava potilailla, joilla ei ole havaittavissa terapeuttista hyötyä 12 viikon hoidon jälkeen. Hoidon jatkaminen saattaa parantaa tilannetta potilailla, joilla on saavutettu alustava osittainen vaste viikkoon 12 mennessä.

Edellä olevia annostusta ja hoidon kestoa koskevia ohjeita on noudatettava, jos povorsitinibihoidon uudelleen aloittaminen on aiheellista.

Hoidon aloittaminen
Povorsitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaan verihiutalemäärä on $< 50 \times 10^9$/l, absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) on $< 1 \times 10^3/mm^3$ tai hemoglobiiniarvo on < 80 g/l (ks. kohta 4.4).

Laboratorioseuranta

Taulukossa 1 esitetään ohjeet laboratoriotutkimuksien seurantaan ja annoksen aloittamiseen tai keskeyttämiseen.
Taulukko 1: Laboratoriotutkimukset ja seurantaohjeet

Laboratoriotutkimus	Toimintaohje	Seurantaohje
Täydellinen verenkuva mukaan lukien verihiutalemäärä, hemoglobiini (Hb) ja absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC)	Hoito on keskeytettävä, jos verihiutalemäärä on $< 50 \times 10^9$/l. Hoitoa voidaan jatkaa, kun verihiutalemäärä palautuu tämän arvon yläpuolelle.	Ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen potilaan yksilöllisen hoidon mukaisesti.
	Hoito on keskeytettävä, jos Hb on < 80 g/l. Hoitoa voidaan jatkaa, kun Hb palautuu tämän arvon yläpuolelle.	
	Hoito on keskeytettävä, jos ANC on $< 1 \times 10^3/mm^3$. Hoitoa voidaan jatkaa, kun neutrofiilimäärä palautuu tämän arvon yläpuolelle	
Lipidit	Potilaita on seurattava hyperlipidemian varalta kliinisten ohjeiden mukaisesti.	

Hoidon keskeyttäminen
Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hoito on keskeytettävä, kunnes infektio on hallinnassa (ks. kohta 4.4).

Hoidon keskeyttäminen voi olla tarpeen laboratorioarvojen poikkeavuuksien hallitsemiseksi taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Unohtuneet annokset
Jos annos jää ottamatta, potilasta on neuvottava ottamaan unohtunut annos mahdollisimman pian, ellei seuraavan annoksen ajankohtaan ole alle 12 tuntia. Tällöin potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Annostusta jatketaan sen jälkeen normaalin aikataulun mukaisesti.

Yhteisvaikutukset
Suositeltu annos on 45 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joita hoidetaan pitkäkestoisesti voimakkailla systeemisillä CYP3A4:n estäjillä (ks. kohta 4.5).

Voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien pitkäkestoinen käyttö samanaikaisesti povorsitinibin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille suositeltu annos on 45 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairautta sairastavat potilaat (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa lievää (Child–Pugh A) tai keskivaikeaa (Child–Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 5.2). Suositeltu annos on enintään 45 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joilla on vaikea (Child–Pugh C) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat
Povorsitinibille ei ole olennaista käyttöä hidradenitis suppurativan hoidossa alle 12-vuotiailla lapsilla.

Povorsitinibin turvallisuutta ja tehoa 12–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit on nieltävä kokonaisina, eikä niitä saa jakaa, murskata tai pureskella.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Aktiiviset vakavat systeemiset infektiot, mukaan lukien aktiivinen tuberkuloosi (TB) (ks. kohta 4.4).
Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Povorsitinibia saa käyttää seuraavilla potilailla vain silloin, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole saatavilla: - 65 vuotta täyttäneet - potilaat, joiden anamneesissa on ateroskleroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai muita sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (kuten nykyinen tai aiempi pitkään kestänyt tupakointi) - potilaat, joilla on maligniteetin riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiempi maligniteetti).

Vakavat infektiot

Infektioita, myös vakavia, on raportoitu povorsitinibia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava iäkkäitä potilaita ja diabeetikkoja hoidettaessa, koska infektioiden ilmaantuvuus on yleisesti suurentunut iäkkäillä potilailla ja diabeetikoilla. Povorsitinibia on käytettävä 65 vuotta täyttäneillä potilailla vain silloin, kun muuta sopivaa hoitovaihtoehtoa ole käytettävissä (ks. kohta 4.2).

Povorsitinibihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on aktiivinen vakava infektio (ks. kohta 4.3).

Hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen povorsitinibihoidon aloittamista potilailla:

- joilla on kroonisia tai toistuvia infektioita
- jotka ovat altistuneet tuberkuloosille (TB)
- joilla on aiemmin ollut vakava tai opportunistinen infektio
- jotka ovat oleskelleet tai matkustelleet alueilla, joilla TB tai mykoosit ovat endeemisiä tai
- joilla on infektiolle altistavia perussairauksia

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti infektion merkkien ja oireiden varalta povorsitinibihoidon aikana ja sen jälkeen. Potilaalle, jolle kehittyy uusi infektio hoidon aikana, on viipymättä tehtävä asianmukaiset ja kattavat diagnostiset tutkimukset, ja asianmukainen antimikrobihoito on aloitettava. Potilasta on tarkkailtava huolellisesti, ja povorsitinibihoito on keskeytettävä, jos potilas ei vastaa tavanomaiseen hoitoon. Povorsitinibihoito voidaan aloittaa uudelleen, kun infektio on saatu hallintaan.

Tuberkuloosi
Potilaille on tehtävä TB-seulonta ennen povorsitinibihoidon aloittamista. Povorsitinibia ei pidä antaa potilaille, joilla on aktiivinen TB (ks. kohta 4.3). TB-hoitoa on harkittava ennen povorsitinibihoidon aloittamista potilailla, joilla on aiemmin hoitamaton latentti TB tai joilla on TB-infektion riskitekijöitä. Potilaita on tarkkailtava TB:n ja oireiden ilmaantumisen varalta.

Viruksen uudelleenaktivoituminen
Virusten uudelleenaktivoitumista, mukaan lukien herpesviruksen uudelleenaktivoitumistapauksia (esim. herpes zoster), on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy herpes zoster, hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes oireet häviävät.

Virushepatiitin seulonta sekä uudelleenaktivoitumisen seuranta on tehtävä kliinisten ohjeiden mukaisesti ennen povorsitinibihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Potilaat, joilla oli merkkejä hepatiitti B- tai C-infektiosta, suljettiin pois povorsitinibitutkimuksista. Maksasairauksien hoitoon perehtynyttä lääkäriä on konsultoitava, jos havaitaan merkkejä viruksen uudelleenaktivoitumisesta.

Maligniteetti

Maligniteetteja on raportoitu JAK-estäjiä, mukaan lukien povorsitinibia, saavilla potilailla.

Suuressa satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibia (toinen suun kautta otettava JAK-estäjä) vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla havaittiin suurempi maligniteettien ilmaantuvuus kuin tuumorinekroositekijän (TNF) estäjiä saaneilla potilailla. Tämä koski etenkin keuhkosyöpää, lymfoomaa ja ei-melanoottista ihosyöpää (NMSC).

Povorsitinibia saa käyttää yli 65-vuotialle potilaille, nykyisille tai aiemmin pitkäaikaisille tupakoijille sekä potilaille, joilla on muita maligniteetin riskitekijöitä (esim. nykyinen tai aiemmin todettu maligniteetti), vain silloin, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Ei-melanoottinen ihosyöpä (NMSC)
Povorsitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu ei-melanoottisia ihosyöpiä. Ihon säännöllistä tutkimista suositellaan kaikille potilaille, etenkin potilaille, joilla on suurentunut ihosyövän riski.

Laskimotromboosi (VTE)

Povorsitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu syvää laskimotromboosia (DVT) ja keuhkoemboliaa (PE).

Suuressa satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibia (toinen JAK-estäjä) vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, todettiin tofasitinibihoitoon liittyvän annoksesta riippuvaisesti suurempi

laskimotromboembolian (VTE), mukaan lukien syvän laskimotromboosin (DVT) ja keuhkoembolian (PE), ilmaantuvuus verrattuna TNF-estäjiin.

Povorsitinibia on käytettävä potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien tai maligniteettien riskitekijöitä (ks. myös kohta 4.4, ”Vakavat sydänperäiset haittatapahtumat” ja ”Maligniteetti”) vain silloin, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Povorsitinibia on käytettävä varoen potilailla, joilla on muita kuin sydän- ja verisuonitauteihin tai maligniteetteihin liittyviä tunnettuja VTE:n riskitekijöitä. Muita kuin sydän- ja verisuonitauteihin tai maligniteetteihin liittyviä VTE:n riskitekijöitä ovat esimerkiksi aiempi VTE, suuret leikkaukset, immobilisaatio, yhdistelmäehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoidon käyttö sekä perinnöllinen hyytymishäiriö.

Potilaat on arvioitava povorsitinibihoidon aikana säännöllisesti VTE-riskin muutosten arvioimiseksi.

Potilaat, joilla ilmenee VTE:n merkkejä tai oireita, on arvioitava viipymättä, ja jos potilaalla epäillään VTE:tä, povorsitinibihoito on lopettava annoksesta riippumatta.

Vakavat haitalliset sydän-ja verisuonitapahtumat (MACE)

Povorsitinibia saaneilla potilailla on havaittu MACE-tapahtumia.

Suuressa satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin tofasitinibia (toinen JAK-estäjä) vähintään 50-vuotiailla nivelreumapotilailla, joilla oli vähintään yksi muu sydän- ja verisuonitautien riskitekijä, tofasitinibiin liittyi suurempi MACE:n (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohaveri) ilmantuvuus kuin TNF-estäjiin.

Tämän vuoksi povorsitinibia saa käyttää vähintään 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, nykyisin tai aiemmin pitkäaikaisille tupakoijille sekä potilaille, joilla on aiemmin todettu aterosklereroottinen sydän- ja verisuonisairaus tai muita sydän-ja veritautien riskitekijöitä, vain silloin, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Hematologiset poikkeavuudet

Povorsitinibia koskevissa kliinisissä lääketutkimuksissa on raportoitu seuraavia veriarvoja: verihiutalemäärä $< 50 \times 10^9$/l, ANC $< 1\times 10^3$/mm^3 ja hemoglobiini < 80 g/l. Hoitoa ei pidä aloittaa tai se on keskeytettävä, jos potilaan verihiutalemäärä on $< 50 \times 10^9$/l, ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 tai hemoglobiini < 80 g/l (ks. kohta 4.2). Täydellinen verenkuva on otettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen potilaan yksilöllisen hoidon mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Lipidit

Povorsitinibihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu annosriippuvaista veren lipidiarvojen nousua enemmän kuin lumelääkettä saaneilla. Potilaita, joilla on poikkeavat lipidiarvot, on tarkkailtava edelleen ja hoidettava kliinisten ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.2). Näiden lipidiarvojen nousun vaikutusta sydän- ja verisuonitauteihin sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole määritetty.

Rokotukset

Povorsitinibia saaneiden potilaiden vasteesta rokotteisiin ei ole tietoja. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä on vältettävä hoidon aikana tai juuri ennen hoitoa. Potilaille on suositeltavaa antaa kaikki nykyisten rokotussuositusten mukaiset rokotteet, mukaan lukien herpes zoster -rokotteet, ennen kuin hoito tällä lääkevalmisteella aloitetaan.

Käyttö 65 vuotta täyttäneillä potilailla

Ottaen huomioon vähintään 65 vuotta täyttäneillä potilailla havaitun MACE:n, maligniteettien, vakavien infektioiden ja kokonaiskuolleisuuden riski tofasitinibilla tehdyssä laajassa satunnaistetussa tutkimuksessa, povorsitinibia saa käyttää vain silloin, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä.

Immuunivastetta heikentävät lääkevalmisteet

Yhdistelmähoitoa biologisten immunomodulaattoreiden, siklosporiinin kaltaisten voimakkaiden immunosuppressanttien tai muiden Janus-kinaasin (JAK) estäjien kanssa ei ole tutkittu. Niiden samanaikaista käyttöä povorsitinibin kanssa ei suositella, koska immunosuppression voimistumisen riskiä ei voida sulkea pois.

Käyttö voimakkaiden CYP3A4:n indusorien kanssa

Voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien pitkäaikainen käyttö yhdessä povorsitinibin kanssa ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset povorsitinibin farmakokinetiikkaan

Povorsitinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta. Lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP3A4:ää voimakkaasti, voivat näin ollen vaikuttaa plasman povorsitinibipitoisuuksiin.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n estäjien kanssa
Povorsitinibin pitoisuus elimistössä suurenee, kun sitä annetaan yhdessä voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli). Kun povorsitinibia annettiin kliinisessä lääketutkimuksessa yhdessä itrakonatsolin kanssa, povorsitinibin $AUC_{0-\infty}$-arvo suureni 83 % ilman kliinisesti merkittävää vaikutusta povorsitinibin C_{max}-arvoon. Suositeltu annos on 45 mg kerran vuorokaudessa potilailla, joita hoidetaan voimakkailla systeemisillä CYP3A4:n estäjillä (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö kohtalaisen voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n estäjien kanssa
Povorsitinibin pitoisuus elimistössä suurenee, kun sitä annetaan yhdessä kohtalaisen voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. erytromysiini ja flukonatsoli). Fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen (PBPK) mallinnuksen perusteella näiden estäjien arvioidaan suurentavan povorsitinibin $AUC_{0-\infty}$-arvoa ilman kliinisesti merkittävää vaikutusta povorsitinibin C_{max}-arvoon. Povorsitinibiannosta ei tarvitse muuttaa potilailla, jotka käyttävät kohtalaisen voimakkaita systeemisiä CYP3A4:n estäjiä.

Samanaikainen käyttö voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien kanssa
Povorsitinibin pitoisuus elimistössä pienenee, kun sitä annetaan yhdessä voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien kanssa (esim. rifampisiini ja fenytoiini), jolloin povorsitinibin terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä. Kliinisessä tutkimuksessa povorsitinibin antaminen yhdessä rifampisiinin kanssa pienensi povorsitinibin C_{max}-arvoa noin 46 %:lla ja $AUC_{0-\infty}$-arvoa noin 80 %:lla. Voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien ja povorsitinibin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö kohtalaisen voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien kanssa
Povorsitinibin pitoisuus elimistössä saattaa pienentyä, kun sitä annetaan yhdessä kohtalaisen voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien kanssa (esim. senobamaatti, metamitsoli, fenobarbitaali ja primidoni), jolloin povorsitinibin terapeuttinen vaikutus saattaa heikentyä. PBPK-mallinnuksen perusteella povorsitinibin samanaikainen käyttö toistuvien efavirentsiannosten (kohtalaisen voimakas CYP3A4:n indusori) pienensi povorsitinibin C_{max}-arvoa noin 15 %:lla ja AUC-arvoa noin 58 %:lla. Potilaita on tarkkailtava sairauden aktiivisuuden muutosten varalta, jos povorsitinibia annetaan yhdessä kohtalaisen voimakkaiden systeemisten CYP3A4:n indusorien kanssa.

Povorsitinibin mahdolliset vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Povorsitinibi ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden (esim. levonorgestreeli ja etinyyliestradioli), BCRP-effluksiproteiinin substraattien (esim. rosuvastatiini) tai munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2/MATE1/MATE2-K substraattien (esim. metformiini) pitoisuuksiin elimistössä.

Povorsitinibi on *in vitro* P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä. Digoksiinin (herkkä P-gp:n substraatti) antaminen samanaikaisesti povorsitinibin 75 mg:n kerta-annoksen kanssa suurensi digoksiinin AUC_{0-t}-arvoa noin 26 % ja C_{max}-arvoa noin 38 % verrattuna tilanteeseen, jossa annetaan pelkästään digoksiinia. Povorsitinibin ja digoksiinin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Povorsitinibin vaikutusta muiden P-gp:n substraattien farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Varovaisuutta on noudatettava, sillä kapean terapeuttisen indeksin P-gp:n substraattien, kuten dagibatraanin, pitoisuudet voivat suurentua.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä povorsitinibihoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Povofortay-valmisteen käyttöä ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

Raskaus

Povorsitinibin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Povofortay on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö povorsitinib tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Saatavilla olevat eläintutkimustiedot viittaavat siihen, että povorsitinibia voi erittyä rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen tai imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulke pois. Povofortay on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Povorsitinibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rottatutkimuksissa povorsitinibi ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen, mutta se aiheutti palautuvia vaikutuksia naarasten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Povofortay-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai sillä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä lääketutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat ylähengitystieinfektiot (14,0 %) ja akne (11,1 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavat povorsitinibin haittavaikutukset perustuvat kliinisissä lääketutkimuksissa saatuihin tietoihin (taulukko 2). Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10) ja melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100).

Taulukko 2: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Ylähengitystieinfektiot[a]
	Yleinen	Karvatuppitulehdus, Virtsatieinfektio
	Melko harvinainen	Herpes zoster[b]
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Neutropenia, Trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperlipidemia[c]
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Akne[d]
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiniinikinaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Alamiiniaminotransferaasiarvon nousu > 3 × ULN[e], Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu > 3 × ULN[e]

[a] Sisältää ylähengitystieinfektion, ylähengitysteiden virusinfektion, nenänielutulehduksen, hengitystieinfektion ja suunielun kivun.
[b] Sisältää herpes zosterin ja silmänseudun vyöruusun. Ks. jäljempänä oleva kohta ”*Infektiot*”.
[c] Sisältää hyperlipidemian, dyslipidemian ja hyperkolesterolemian.
[d] Sisältää aknen, aknea muistuttavan dermatiitin ja kystisen aknen.
[e] Sisältää laboratorioseurannassa havaitut muutokset.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) raportoitiin enintään 12 viikon aikana infektioita 28,2 %:lla potilaista, jotka saivat povorsitinibia 45 mg:n annoksella, 35 %:lla potilaista, jotka saivat povorsitinibia 75 mg:n annoksella ja 24,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa infektioista oli vakavuudeltaan ei-vakavia, lieviä tai kohtalaisia eivätkä ne johtaneet povorsitinibihoidon keskeyttämiseen. Niiden potilaiden osuus, jotka raportoivat infektioon liittyviä haittavaikutuksia 45 mg:n ja 75 mg:n ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään, oli seuraava: ylähengitystieinfektiot (13,3 % ja 14,7 % vs. 10,1 %), karvatuppitulehdus (1,2 % ja 3,7 % vs. 1 %), virtsatieinfektio (3,4 % ja 2,2 % vs. 1,5 %), herpes zoster (0,5 % ja 0,7 % vs. 0 %). Koko, enintään 54 viikkoa kestäneen hoitojakson aikana infektioita raportoitiin 49,2 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista (65,2 / 100 potilasvuotta) ja 55,1 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista (71,9 / 100 potilasvuotta).

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) useimpiin herpes zoster -tapahtumiin liittyi yksi dermatomi. Tapahtumat eivät olleet vakavia, niiden vaikeusaste vaihteli lievästä kohtalaiseen eivätkä ne johtaneet povorsitinibihoidon keskeyttämiseen. Herpes zosterin ilmaantuvuus oli enintään 12 viikon aikana 2,2 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 45 mg:n annoksella saaneilla, 3,3 /

100 potilasvuotta povorsitinibia 75 mg:n annoksella saaneilla ja 0/100 potilasvuotta lumelääkettä saaneilla potilailla. Herpes zosterin ilmaantuvuus oli koko enintään 54 viikon hoitojakson aikana 2,5 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 45 mg:n annoksella saaneilla ja 2,6 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 75 mg:n annoksella saaneilla potilailla.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli enintään 12 viikon aikana 0 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 45 mg:n annoksella saaneilla, 2,2 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 75 mg:n annoksella saaneilla ja 6,6 / 100 potilasvuotta lumelääkettä saaneilla potilailla. Vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli enintään 54 viikon hoitojakson aikana 1,1 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 45 mg:n annoksella saaneilla ja 2,6 / 100 potilasvuotta povorsitinibia 75 mg:n annoksella saaneilla potilailla.

CPK-arvon nousu
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) raportoitiin enintään 12 viikon aikana veren kreatiinikinaasiarvon (CPK) nousua 3,2 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista, 2,7 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista ja 0,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Arvojen nousu oli yleensä ohimenevää, eikä johtanut hoidon keskeyttämiseen.

Lipidiarvojen nousu
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) enintään 12 viikon jaksolla havaittiin annoksesta riippuvaa LDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin pitoisuuksien nousua lumelääkkeeseen verrattuna. Lipaasiarvojen nousut havaittiin 6 viikon kuluessa ja ne pysyivät sen jälkeen vakaina viikkoon 54 asti. HDL/LDL-suhteessa tai triglyseriditasoissa ei havaittu merkityksellistä muutosta povorsitinibihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Hyperlipidemiatapahtumia esiintyi 2,7 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista, 2,0 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista ja 2,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista, eivätkä mitkään näistä tapahtumista johtaneet hoidon keskeytykseen (ks. kohta 4.4).

Neutropenia
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) raportoitiin enintään 12 viikon aikana neutropeniaa 0,2 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista, ja 0,0 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista tai lumelääkettä. Neutrofiilien määrän annosriippuvaiset muutokset olivat ohimeneviä. Ne havaittiin 3 viikon kuluessa, minkä jälkeen neutrofiilimäärä palasi lähtötilanteen tasolle hoidon jatkumisesta huolimatta. Neutropenian ja vakavien infektioiden esiintymistiheyden välillä ei ollut selvää yhteyttä.

Trombosytopenia
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) raportoitiin enintään 12 viikon aikana trombosytopeniaa 1,0 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista ja 0,0 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista tai lumelääkettä. Verihiutalemäärässä havaitut annosriippuvaiset muutokset olivat ohimeneviä, ja niitä havaittiin 3 viikon kuluessa, minkä jälkeen verihiutalemäärä palasi lähtötilanteen tasolle hoidon jatkumisesta huolimatta.

Transaminaasiarvojen nousu
Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa (STOP-HS1 ja STOP-HS2), enintään 12 viikon aikana, ALAT-arvon nousua (> 3 × ULN) esiintyi 0,7 %:lla povorsitinibia 75 mg saaneista potilaista, 0,2 %:lla povorsitinibia 45 mg saaneista potilaista ja 0,0 % lumelääkettä saaneista potilaista. ASAT-arvon nousua (> 3 × ULN) esiintyi 0,5 %:lla povorsitinibia 75 mg tai 45 mg saaneista potilaista ja 0,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Useimmat arvojen nousut olivat ohimeneviä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Povorsitinibia annettiin kliinisissä lääketutkimuksissa enintään 450 mg:n kerta-annoksina suun kautta kerran vuorokaudessa (6 kertaa ihmisille suositeltu annos 75 mg kerran vuorokaudessa) ja enintään 120 mg:n toistuvina annoksina suun kautta kerran vuorokaudessa 10 päivän ajan. Haittavaikutukset olivat verrattavissa pienemmillä annoksilla havaittuihin, eikä yksilöityjä toksisuuksia havaittu. Terveillä aikuistutkittavilla saatujen farmakokineettisten tulosten mukaan yli 90 %:n enintään 450 mg:n annoksesta odotetaan eliminoituvan 5 päivässä.

Yliannostustapauksessa suositellaan seuraamaan potilasta haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.8) ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, Janus-kinaasin (JAK) estäjät, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Povorsitinibi on Janus-kinaasin (JAK) 1:n estäjä. JAK1 kuuluu solunsisäisten entsyymien JAK-perheeseen, johon kuuluvat myös JAK2, JAK3 ja tyrosiinikinaasi 2 (TYK2). JAK:t välittävät signaaleja, joita syntyy solukalvolla sytokiini- tai kasvutekijäreseptorien vuorovaikutuksessa. JAK:t fosforyloivat ja aktivoivat signaalireitillä signaalitransduktereita ja transkription aktivaattoreita (STAT), jotka moduloivat geenien ilmentymistä. Tämä vaikuttaa immuunisolujen toiminnan soluprosesseihin ja hematopoieesiin kyseessä olevasta JAK-isoformista riippuen. Povorsitinibi moduloi JAK1-signaalireittiä estämällä siihen liittyvien STAT:ien fosforylaatiota ja aktivoitumista. Povorsitinibi vaimentaa hidradenitis suppurativaan liittyvää iho- ja systeemistä tulehdusta estämällä JAK1-riippuvaisten sytokiinien (kuten IL-6:n, IL-2:n, IL-22:n) välittämää immuunisolujen aktivoitumista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

IL-6:n indusoiman STAT3:n fosforylaation estäminen
Terveillä vapaaehtoisilla suun kautta annettu povorsitinibi esti annosriippuvaisesti IL-6:n indusoimaa pSTAT3:aa, joka on JAK1-signaloinnin farmakodynaaminen merkkiaine. Suurin estyminen havaittiin 1–6 tunnin kuluttua annostelusta.

Herkkä C-reaktiivinen proteiini (hsCRP)
Povorsitinibilla havaittiin jo ensimmäisellä tutkimuskäynnillä (viikolla 3) lähtötilanteeseen verrattuna seerumin hsCRP-arvon laskua, joka on tulehdusmerkkiaine ja jonka tuotantoa indusoi ensisijaisesti JAK1-reitin kautta tapahtuva IL-6-signalointi.
Sydämen elektrofysiologia
Perusteellisessa lume- ja positiivikontrolloidussa QT-aikatutkimuksessa arvioitiin povorsitinibin kykyä pidentää QT-aikaa terveillä tutkittavilla, jotka saivat 450 mg:n kerta-annoksen povorsitinibia. Kliinisesti merkittävää vaikutusta QTc-aikaan ei havaittu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (STOP-HS1 ja STOP-HS2) arvioitiin povorsitinibin tehoa ja turvallisuutta 1 227 aikuispotilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea hidradenitis suppurativa (HS). Potilailla oli todettu HS (Hurley-luokka II tai III) vähintään 3 kuukauden ajan ja heillä oli lähtötilanteessa oltava vähintään 5 tulehdusleesiota (paiseiden ja tulehdusnodulien yhteismäärä) vähintään kahdella kehon alueella. Potilaiden HS:n hoidossa oli aiemmin saatu puutteellinen vaste vähintään 3 kuukauden ajan

kestäneellä vähintään yhdellä perinteisellä systeemisellä hoidolla (suun kautta otettava antibiootti tai biologinen lääkevalmiste) tai he eivät sietäneet HS:n perinteistä systeemistä hoitoa tai se oli heillä vasta-aiheinen. Kaikki potilaat olivat saaneet edeltävää systeemistä hoitoa; 96 % oli saanut edeltävää antibioottihoitoa suun kautta ja 37 % oli saanut edeltävää biologista hoitoa (pääasiassa adalimumabia). TNF-estäjähoidon jälkeiseen yhdistettyyn populaatioon kuului kaikkiaan 330 potilasta, joiden HS:n hoidossa oli aiemmin saatu puutteellinen vaste vähintään 3 kuukauden ajan vähintään yhdellä TNF-estäjällä tai jotka eivät sietäneet HS:n TNF-estäjähoitoa tai joilla se oli vasta-aiheinen.

Potilaat satunnaistettiin STOP-HS1- ja STOP-HS2-tutkimuksissa suhteessa 1:1:1 saamaan povorsitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa, povorsitinibia 75 mg kerran vuorokaudessa 54 viikon ajan tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa viikkoon 12 saakka ja sen jälkeen povorsitinibia 45 mg kerran vuorokaudessa tai povorsitinibia 75 mg kerran vuorokaudessa viikkoon 54 saakka. Koska tutkimuksessa tutkittiin povorsitinibia monoterapiana, samanaikainen systeemisten antibioottien käyttö HS:n hoitoon ei ollut sallittua lumekontrolloidulla jaksolla varalääkitystä lukuun ottamatta (jolloin tutkittava imputoitiin ”non-responderiksi”).

Molempien tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin HiSCR50-vaste viikolla 12. Tämä tarkoitti paiseiden ja tulehdusnodulien kokonaismäärän vähenemistä vähintään 50 %:lla lähtötilanteeseen nähden ilman paiseiden tai eritettä vuotavien käytävien määrän kasvua. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin HiSCR75-vaste viikolla 12, niiden potilaiden osuus, joilla saavutettiin ihokivun NRS30-vaste viikolla 12 (potilaat, joiden lähtötilanteen ihokipuasteikon pistemäärä (NRS) oli ≥ 3), sekä niiden potilaiden osuus, joilla oli pahenemisvaihe viikkoon 12 mennessä.

Ennalta suunniteltujen analyysien perusteella on saatavilla tietoa määritellystä edeltävää TNF-estäjähoitoa saaneesta populaatiosta. STOP-HS1-tutkimuksessa arvioitiin 608 potilasta, joista 154 (25,3 %) ja STOP-HS2 -tutkimuksessa 619 potilasta, joista 176 (28,4 %), oli saanut edeltävää TNF-estäjähoitoa. Tämän ryhmän lähtötilanteen ominaisuudet olivat yhtäläiset molemmissa tutkimuksissa, ja tutkittavilla oli keskivaikea vaikea tai vaikea HS. TNF-estäjähoidon jälkeisessä yhdistetyssä populaatiossa yleisimmin edeltävästi käytetty biologinen hoito oli adalimumabi ja 87,6 % potilaista oli saanut edeltävästi antibioottihoitoa suun kautta. Potilaiden sairauden keston keskiarvo oli 12,3 vuotta. Hurley-luokkaa II oli 52 %:lla potilaista (48,7 % STOP-HS1 -tutkimuksessa ja 55,1 % STOP-HS2 -tutkimuksessa) ja Hurley-luokkaa III 48 %:lla potilaista (51,3 % STOP-HS1 -tutkimuksessa ja 44,9 % STOP-HS2 -tutkimuksessa). Paiseiden ja tulehdusnodulien (AN) keskimääräinen lukumäärä oli 14,4 ja eritettä vuotavien käytävien 3,7. Ihokivun NRS-pistemäärän keskiarvo oli 6,0. Potilaista 63 % oli naisia ja kaikkien potilaiden ikä oli keskimäärin 38,6 vuotta. Potilaista 73 % oli valkoisia ja 14 % mustia tai afroamerikkalaisia. Valtaosa potilaista tupakoi (45,5 %) tai oli tupakoinut aiemmin (17,9 %); BMI oli ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Kliininen vaste edeltävästi TNF-estäjähoitoa saaneessa populaatiossa
Povorsitinibihoito paransi taudin aktiivisuutta lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 12 (taulukko 3). Yhdistetyssä TNF-estäjähoidon jälkeisessä populaatiossa HiSCR50-tuloksen saavutti viikolla 12 suurempi osuus 45 mg:n ja 75 mg:n povorsitinibiryhmien potilaista kuin lumeryhmän potilaista (taulukko 3). Kliininen vaste säilyi viikkoon 54.

Taulukko 3: Vaste STOP-HS1- ja STOP-HS2-tutkimuksissa viikolla 12 (TNF-estäjähoidon jälkeinen ITT-populaatio)

	Yhdistetyt tiedot (STOP-HS1 ja STOP-HS2)		
	Lumelääke kerran vuorokaudessa (N = 98)	**Povorsitinibi 45 mg kerran vuorokaudessa (N = 118)**	**Povorsitinibi 75 mg kerran vuorokaudessa (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Vasteosuuksien ero (95 %:n LV)[b]	21 (21,4) –	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Vasteosuuksien ero (95 %:n LV)[b]	4 (4,1) –	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Ihokipu NRS30[d,f], n (%) Vasteosuuksien ero (95 %:n LV)[b]	13 (16,3) –	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (–3,6; 19,9)
Pahenemisvaihe[e,f], n (%) Vasteosuuksien ero (95 %:n LV)[b]	41 (41,8) –	32 (27,1) −15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) −18,9 (−31,4, −6,3)

[a] HiSCR50:n määritelmä oli AN-määrän pieneneminen vähintään 50 %:lla lähtötilanteesta ilman paiseiden tai eritettä vuotavien tunnelien määrän kasvua.

[b] Nimelliset 95 %:n LV:t.

[c] HiSCR75:n määritelmä oli AN-määrän pieneneminen vähintään 75 %:lla lähtötilanteesta ilman paiseiden tai eritettä vuotavien tunnelien määrän kasvua.

[d] Ihokivun päätetapahtumat mitattiin tutkittaville, joiden ihokivun NRS-pistemäärä lähtötilanteessa oli ≥ 3. Ihokivun NRS30:n määritelmä oli ihokivun NRS-pistemäärän pieneneminen vähintään 30 %:lla ja vähintään yhdellä yksiköllä lähtötilanteesta. Yhdistetyt tiedot (STOP-HS1 ja STOP-HS2): N = 80 lumelääke, N = 102 povorsitinibi 45 mg x1/vrk ja N = 100 povorsitinibi 75 mg x1/vrk.

[e] Pahenemisvaiheen määritelmä oli AN-kokonaismäärän suureneminen vähintään 25 %:lla ja vähintään kahdella lähtötilanteesta. Tiedot tarkoittavat niiden potilaiden osuutta, joilla tapahtui pahenemisvaihe 12 viikon kuluessa.

[f] Potilaat, jotka keskeyttivät hoidon mistä tahansa syystä tai saivat systeemisiä antibiootteja HS:n hoitoon tai muita kiellettyjä lääkkeitä viikkoon 12 mennessä, määriteltiin non-respondereiksi tai pahenemisvaiheen saaneiksi.

Kliininen vaste koko ITT-populaatiossa
Ensisijainen päätetapahtuma (HiSCR50 viikolla 12) oli ITT-kokonaispopulaatiossa tilastollisesti merkitsevä sekä STOP-HS1- ja STOP-HS2 -tutkimuksissa että molemmilla povorsitinibiannoksilla (45 mg ja 75 mg).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Povofortay-valmisteen käytöstä HS:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Povorsitinibin suun kautta otetun kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen T_{max}-arvon mediaani on 2–4 tuntia. Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 9 päivän kuluessa ja kertymäsuhde on 2,2–2,6. Povorsitinibin ottamisella runsasrasvaisen aterian yhteydessä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta povorsitinibipitoisuuksiin 45 mg:n tai 75 mg:n annostasoilla ($AUC_{0-\infty}$-arvo suureni 8–14 % ja C_{max}-arvo 6–13 %). Povorsitinibia annettiin kliinisissä lääketutkimuksissa aterioista riippumatta. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella povorsitinibin farmakokinetiikka oli lineaarinen arvioidulla annosalueella (6–225 mg).

Lääkevalmisteen pitoisuudet ihossa
Kun terveille tutkittaville annettiin povorsitinibia suun kautta 75 mg kerran vuorokaudessa, lääkevalmisteen pitoisuudet ihokudoksessa ja plasmassa pysyivät samankaltaisina vähintään 7 vuorokautta (168 tuntia) viimeisen annoksen antamisesta.

Jakautuminen

Povorsitinibi sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin. Ihmisellä *ex vivo* sitoutumaton osuus on 6,4 %. Povorsitinibi jakautuu verisoluihin rajoitetusti. Kokonaisradioaktiivisuuden veri-plasmasuhde on 0,656–0,887. Povorsitinibi sitoutuu voimakkaasti ihon proteiineihin. Sitoutumaton osuus on 4,2 % ihmisen dermatomin (epidermis ja dermis) ihon homogenaatissa. Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) oli HS-potilailla 285,9 l.

Biotransformaatio

In vitro CYP-fenotyypityksen ja metaboliittiprofiloinnin tulokset osoittivat, että povorsitinibi metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta, minkä lisäksi metaboloitumiseen vaikuttivat pienemmiltä osin myös UGT1A4 ja UGT1A3. Ihmisillä tehdyssä radioisotooppileimaustutkimuksessa muuttumaton povorsitinibi vastasi 69,3 %:sta kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa, kun taas ainoa merkittävä metaboliitti (M12, jota syntyy dimetyylipyratsolipuoliskon N-glukoronidaatiossa) vastasi 25,9 %:sta verenkierron kokonaisradioaktiivisuudesta. Povorsitinibin farmakologinen aktiivisuus johtuu kantamolekyylistä. Povorsitinibille ei ole tunnistettu aktiivisia metaboliitteja.

Eliminaatio

Kun [^{14}C] -povorsitinibia annettiin suun kautta kerta-annoksena, radioaktiivisuus poistui pääasiassa ulosteen (59,2 %) ja pienempi määrä virtsan (30,6 %) mukana. Muuttumaton povorsitinibi oli ihmisen kuonaeritteissä eniten todettu analyytti (7,1 % virtsassa ja 29,1 % ulosteessa), ja runsaimmin esiintyneen metaboliitin (M3, dimetyylibipyratsolipuoliskon hydroksylaatiotuote) osuus oli 12 % annetusta annoksesta. Povorsitinibin eliminaation puoliaika oli keskimäärin 27–35 tuntia.

Erityisryhmät

Paino, ikä, sukupuoli ja etninen tausta
Painolla, iällä, sukupuolella ja etnisellä taustalla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta povorsitinibipitoisuuksiin.

Munuaisten vajaatoiminta
Povorsitinibin C_{max}-arvo oli 21 % pienempi ja AUC-arvo 20 % suurempi tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 15–29 ml/min/1,73 m^2), kuin tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. eGFR laskettiin MDRD-kaavasta (Modification of Diet in Renal Disease). Näitä pitoisuuksien muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaissairaus (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 15–89 ml/min/1,73 m^2).

ESRD-vaiheessa olevilla tutkittavilla C_{max}-arvo oli 36 % pienempi ennen hemodialyysia ja 31 % pienempi sen jälkeen, ja AUC-arvo oli 40 % pienempi ennen hemodialyysia ja 26 % pienempi sen jälkeen kuin tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Hemodialyysi ei vaikuttanut povorsitinibin farmakokinetiikkaan. Näitä pitoisuuksien muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, eikä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ole, kun otetaan huomioon hieman pienentynyt pitoisuus plasmassa.

Annosta ei tarvitse muuttaa ESRD-potilailla, mukaan lukien hemodialyysipotilaat.

Maksan vajaatoiminta
Plasman povorsitinibin (kokonaispitoisuus tai sitoutumaton) AUC- ja C_{max}-arvot olivat keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla samankaltaiset kuin terveillä tutkittavilla, joiden

maksan toiminta oli normaali. Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokat A ja B).

Sitoutumattoman povorsitinibin C_{max}-oli noin 40 % suurempi ja AUC-arvo noin 76 % suurempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavilla tutkittavilla kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaali. Suurentuneen sitoutumattoman pitoisuuden vuoksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden suositeltava annos on enintään 45 mg vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien ei-kliinisten toistuvuvan annostelun tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Yleinen toksisuus

Ei-kliinisissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa havaittiin immuuni- ja hematopoieettiseen järjestelmään liittyviä vaikutuksia, joiden arvioitiin johtuvan povorsitinibin farmakologisista ominaisuuksista (JAK:n estäminen).

Luussa havaittiin mikroskoopilla ohimeneviä ja palautuvia muutoksia Sprague–Dawley-rotilla tehdyssä 1 kuukautta kestäneessä toksisuustutkimuksessa ja Long–Evans-rotilla tehdyssä 3 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa [40 kertaa ihmisen AUC suurimmalla ihmisille suositellulla annoksella (MRHD) (75 mg)], kun eläinten ikä vastasi ≥ 12-vuotiaiden nuorten ihmisten ikää. Luuhun liittyviä havaintoja ei tehty samankaltaisilla annoksilla rotilla tehdyissä 3 ja 6 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa (enintään 42 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella). Luuhun liittyviä havaintoja ei tehty koirilla tehdyissä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa (eläinten ikä vastasi ≥ 12-vuotiaiden nuorten ihmisten ikää; enintään 9 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella).

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Hedelmällisyyttä ja varhaista alkionkehitystä koskevissa tutkimuksissa povorsitinibilla ei ollut vaikutusta urosrottien hedelmällisyyteen tai spermatogeneesiin (altistus enintään 37 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella). Povorsitinibi aiheutti naaraiden hedelmällisyyteen liittyviä haittavaikutuksia (fertiliteetti-indeksin aleneminen, keltarauhaset, implantaatiokohdat ja lisääntyneet keskenmenot ennen implantaatiota ja sen jälkeen). Nämä vaikutukset korjaantuivat 3 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta. Hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia ei havaittu, kun altistus oli 0,9 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella.

Alkio- ja sikiönkehitystutkimuksissa povorsitinibin antaminen rotille ja kaniineille tiineyden aikana heikensi alkion ja sikiön eloonjäämistä (implantaation jälkeiset keskenmenot) ja pienensi sikiön painoa molemmilla lajeilla. Rotilla havaittiin erään yleisen luustomuutoksen esiintyvyyden lisääntyminen (surkastuneet 14. kylkiluut). Rotilla ja kaniineilla ei havaittu suoraan povorsitinibiin liittyviä sikiön epämuodostumia. Kaniineilla esiintyi tavallista enemmän erästä yleistä taustaepämuodostumaa (napanuoratyrä), jonka katsottiin johtuvan sikiön painoon kohdistuvista vaikutuksista. Alkio- ja sikiönkehitykseen liittyviä haittavaikutuksia ei havaittu rotilla, kun povorsitinibialtistus oli 4,1 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella. Kaniineilla vastaava arvo oli 4,9 kertaa.

Pre- ja postnataalisen kehityksen tutkimuksessa suuria annoksia tiineyden aikana saaneilla rotilla (pitoisuudet 16 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n MRHD-annoksella) havaittiin synnytysvaikeuksia ja synnytyksen pitkittymistä. Tällä annoksella jälkeläisten paino oli pienempi ja eloonjäänti syntymän jälkeen alhaisempi. Etu- ja takaraajojen käytön rajoitukset, jotka vastaavat ruumiinavaushavaintoja tassujen virhekiertymästä ja taipuneista tai epämuodostuneista raajojen luista, johtivat jälkeläisten ennenaikaiseen kuolemaan syntymänjälkeisenä päivänä 21 PND. Emoon kohdistuvaa tai kehitystoksista vaikutusta ei havaittu, kun altistus oli 0,6 kertaa ihmisen AUC 75 mg:n

MRHD-annoksella. Jälkeläisissä vahvistettiin altistus povorsitinibille imetyksen aikana.
F1-jälkeläisten ja F0-naaraiden plasman povorsitinibipitoisuuksien suhde 2 tuntia annoksen antamisen jälkeen syntymänjälkeisenä päivänä 10 (PND10) oli 0,08–0,2.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Hypromelloosi (E 464)
Kopovidoni (E 1208)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (E 1521)
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset

Hypromelloosi (E 464)
Kopovidoni (E 1208)
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli (E 1521)
Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Punainen rautaoksidi (E 172)
Briljanttisininen FCF (E 133)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-PCTFE/Al-läpipainopakkaus, jossa 14 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkauskoot ovat 28 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Povofortay-valmisteen tuomista myyntiin kussakin jäsenvaltiossa sovittava kansallisen valvontaviranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintämedia, jakelumuodot ja mahdolliset muut ohjelmaan liittyvät näkökohdat.

Ohjelman tavoitteena on lisätä terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaisten tietoa riskeistä, jotka liittyvät herpes zosteriin ja muihin vakaviin ja opportunistisiin infektioihin, raskauden aikaiseen altistukseen liittyvään alkio- ja sikiötoksisuuteen (raskauteen liittyvä riski), maligniteetteihin, ei-melanoottiseen ihosyöpään, MACEen ja VTE:hen, sekä näiden riskien hallinnasta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että seuraava koulutuspakkaus on saatavilla / toimitetaan kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Povofortay-valmiste on myynnissä, kaikille terveydenhuollon

ammattilaisille ja potilaille/hoitajille, joiden odotetaan määräävän, jakelevan tai käyttävän Povofortay-valmistetta:

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutusmateriaalien tulee sisältää
• valmisteyhteenveto
• opas terveydenhuollon ammattilaisille
• potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun oppaan tulee sisältää seuraavat keskeiset tiedot:

- Yleinen johdantoteksti siitä, että opas sisältää tärkeää tietoa povorsitinibia määräävien terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden välisen keskustelujen tueksi. Lisäksi oppaassa kuvataan toimenpiteitä, joilla voidaan vähentää povorsitinibihoitoon liittyvien keskeisten turvallisuusriskien vaaraa potilaalle.
- Käyttöaihetta ja annostusta koskevat tiedot, joiden avulla vahvistetaan tietoa siitä, kenellä povorsitinibia pitäisi käyttää.
- Terveydenhuollon ammattilaisille suunnattu ohjeistus siitä, että potilaalle on kerrottava potilaskortin tärkeydestä.
- Käyttö 65 vuotta täyttäneillä potilailla
    - Teksti, jossa korostetaan näihin potilaisiin liittyviä riskejä ja 45 mg:n annoksen käytöstä.

- *Kohdunsisäisen altistukseen liittyvä alkio- ja sikiötoksisuuden riski*
    - Teksti, jossa kuvaillaan, että povorsitinibin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.
    - Tiedot raskaudenaikaisen altistumisen riskin vähentämisestä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mukaan lukien seuraavat tiedot: povorsitinibi on vasta-aiheinen raskauden aikana, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä povorsitinibihoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen, ja potilaita on neuvottava ilmoittamaan viipymättä terveydenhuollon ammattilaiselle, jos he epäilevät olevansa raskaana tai jos raskaus varmistuu.

- *Herpes zosterin riski*
    - Teksti herpes zoster -riskistä povorsitinibihoidon aikana.
    - Potilaille annettavat tiedot infektion merkeistä tai oireista, joihin on syytä kiinnittää huomiota, jotta potilas voi hakeutua lääkäriin nopeasti.

- *Vakavien ja opportunististen infektioiden riski*
    - Teksti infektioriskistä povorsitinibihoidon aikana.
    - Kuvaus, että povorsitinibia ei pidä käyttää potilailla, joilla on aktiivinen vakava systeeminen infektio.
    - Tiedot vakavien infektioiden suurentuneesta riskistä 65 vuotta täyttäneillä potilailla.
    - Tiedot infektioriskin pienentämisestä tietyillä kliinisillä toimenpiteillä (mitkä laboratoriokokeet on otettava ennen povorsitinibihoidon aloittamista, tuberkuloosiseulonta ja potilaiden rokotuksista huolehtiminen paikallisten ohjeiden mukaisesti, sekä povorsitinibin keskeyttämisestä, jos potilaalle kehittyy infektio).
    - Teksti elävien rokotteiden välttämisestä ennen povorsitinibihoitoa ja sen aikana.
    - Tiedot infektion merkeistä tai oireista, joihin potilaiden on syytä kiinnittää huomiota, jotta potilas voi hakeutua lääkäriin nopeasti.

- *Maligniteettien ja ei-melanoottisen ihosyövän riski*
    - Teksti siitä, että povorsitinibia on käytettävä potilailla, joilla on suuri maligniteettiriski, vain silloin, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä, sekä esimerkkejä potilaista, joilla saattaa olla suuri riski.
    - Teksti, jossa korostetaan suositusta käyttää pienintä tehokasta annosta (45 mg) potilailla, joilla on riskitekijöitä.
    - Muistutus potilaiden säännöllisten ihotutkimusten tarpeesta.

- *MACE-riski (vakavat sydänperäiset haittatapahtumat)*
    - Teksti siitä, että povorsitinibia on käytettävä potilailla, joilla on suuri MACE-riski, vain silloin, kun muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä, sekä esimerkkejä potilaista, joilla saattaa olla suuri riski.
    - Teksti, jossa korostetaan suositusta käyttää pienintä tehokasta annosta (45 mg) potilailla, joilla on riskitekijöitä.
    - Teksti siitä, että lipidiarvoja on seurattava ja hoidettava kliinisten ohjeiden mukaisesti.

- *Laskimotromboosin riski*
    - Esimerkkejä riskitekijöistä, jotka voivat suurentaa potilaan laskimotromboosin riskiä (VTE, mukaan lukien DVT ja PE), ja joiden yhteydessä povorsitinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta.
    - Varovaisuutta on noudatettava suuren riskin potilailla povorsitinibihoidon aikana.
    - Teksti, jossa vahvistetaan suositusta käyttää pienintä tehokasta annosta (45 mg) potilailla, joilla on riskitekijöitä.
    - Teksti siitä, että potilaat on arvioitava säännöllisesti VTE-riskin muutosten arvioimiseksi.
    - Teksti siitä, että povorsitinibihoito on keskeytettävä, arviointi on tehtävä ja VTE:tä on hoidettava asianmukaisesti, jos syvän laskimotromboosin tai keuhkoembolian kliinisiä piirteitä ilmaantuu.

Potilastietopaketin täytyy sisältää:
• pakkausseloste
• potilaskortti.

Potilaskortissa on oltava seuraavat keskeiset viestit:
- Povofortay-valmisteen määränneen lääkärin yhteystiedot.
- Teksti siitä, että potilaan on pidettävä potilaskortti aina mukana ja näytettävä se häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille (esim. muille kuin povorsitinibin määränneille lääkäreille, päivystyksessä työskenteleville terveydenhuollon ammattilaisille).
- Povofortayn kuvaus (mitä se on ja mihin sitä käytetään).
- Infektioriski:
    - Kuvaus infektion löydöksistä/oireista, joista potilaan on oltava tietoinen, jotta hän voi hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
    - Teksti, jossa potilaita ja heidän terveydenhuollon ammattilaisiaan varoitetaan elävien rokotteiden antamisesta juuri ennen Povofortay-hoitoa ja Povofortay-hoidon aikana sekä esimerkkejä elävistä rokotteista.
- Laskimoiden tai keuhkojen verihyytymien riski:
    - Kuvaus laskimoiden (syvä laskimotromboosi) tai keuhkojen (keuhkoembolia) verihyytymien löydöksistä/oireista, jotka potilaan täytyy tietää, jotta hän voi hakeutua välittömästi terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- Sydänsairauksien riski:
    - Kuvaus sydänsairauksien löydöksistä/oireista, joista potilaan on oltava tietoinen, jotta hän voi hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- Muistutus syöpäriskistä. Muistutus ihosyövän riskistä ja kehotus ilmoittaa lääkärille, jos potilas huomaa ihossaan uusia muutoksia.
- Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, suunnattu kuvaus raskaudenaikaisen altistumisen riskin pienentämisestä.

    - Povofortay on vasta-aiheinen raskauden aikana; naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan viimeisen Povofortay-annoksen jälkeen, ja potilaita on neuvottava kertomaan viipymättä terveydenhuollon ammattilaiselle, jos he epäilevät olevansa raskaana tai jos raskaus varmistuu.
        - Muistutus ehkäisyn käytöstä, siitä että Povofortay on vasta-aiheinen raskauden aikana ja kehotus ilmoittaa terveydenhuollon ammattilaiselle, jos raskaus varmistuu Povofortay-hoidon aikana.
- Teksti laboratoriotutkimusten tarpeesta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
povorsitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg povorsitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Tablettia ei saa jakaa, murskata tai pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2067/001 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2067/002 98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

povofortay 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Povofortay 45 mg tabletit
povorsitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Incyte (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset
povorsitinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg povorsitinibia (fosfaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Tablettia ei saa jakaa, murskata tai pureskella.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/26/2067/003 28 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/26/2067/004 98 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

povofortay 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Povofortay 75 mg tabletit
povorsitinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Incyte (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Povofortay 45 mg tabletit, kalvopäällysteiset
Povofortay 75 mg tabletit, kalvopäällysteiset
povorsitinibi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Povofortay on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Povofortay-valmistetta
3. Miten Povofortay-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Povofortay-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Povofortay on ja mihin sitä käytetään

Mitä Povofortay on
Povofortay sisältää vaikuttavana aineena povorsitinibia. Povorsitinibi kuuluu Janus-kinaasin estäjiin, jotka auttavat vähentämään tulehdusta.

Povofortay-valmistetta käytetään hidradenitis suppurativan (märkivän hikirauhastulehdus) hoitoon. Valmistetta käytetään aikuisille, joiden tila ei ole parantunut riittävästi toisenlaisella lääkityksellä, jota kutsutaan TNF-estäjähoidoksi, tai jotka eivät voi käyttää kyseistä lääkitystä.

Hidradenitis suppurativa on ihon pitkäaikainen tulehdussairaus, joka aiheuttaa kivuliaita ihomuutoksia, kuten
- noduleita (kyhmyjä)
- paiseita (nestettä sisältäviä ajoksia)
- tunneleita (ihonalaisia kanavia, joita syntyy, kun kyhmyt tai paiseet yhdistyvät toisiinsa), joista saattaa vuotaa nestettä, jolloin seurauksena on epämiellyttävä haju tai kutina.

Sitä esiintyy tyypillisesti tietyillä ihoalueilla, kuten rintojen alla, kainaloissa, reisien sisäpuolella, nivusissa ja pakaroissa. Vaurioalueille voi muodostua arpia.

Povofortay-valmisteen aktiivinen aine povorsitinibi vähentää kehon JAK1-entsyymin (proteiinin) eli januskinaasi 1:n aktiivisuutta. JAK1 liittyy tulehdukseen. Povorsitinibi auttaa vähentämään hidradenitis suppurativan ihomuutoksia ja kipua vähentämällä kyseisen entsyymin aktiivisuutta.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Povofortay-valmistetta

Älä ota Povofortay-valmistetta
- jos olet allerginen povorsitinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on aktiivinen vakava infektio, mukaan lukien tuberkuloosi.
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Povofortay-valmistetta, jos:
- olet vähintään 65-vuotias. Vähintään 65-vuotiailla potilailla saattaa olla suurentunut riski saada infektioita, sydänvaivoja, mukaan lukien sydänkohtaus, ja tiettyjä syöpiä. Lääkäri keskustelee kanssasi, onko Povofortay-hoito sinulle sopiva.
- sinulla on infektio tai saat infektioita usein. Kerro lääkärille, jos huomaat infektion oireita, kuten kuume, hidradenitis suppurativan tavanomaisista haavoista poikkeavat haavat, tavanomaisesta poikkeava väsymys tai hammasongelmat. Povofortay saattaa heikentää elmistösi kykyä torjua infektioita, pahentaa olemassa olevaa infektiota tai lisätä uuden infektion riskiä. Jos sinulla on diabetes tai olet vähintään 65-vuotias, sinulla saattaa olla suurentunut riski saada infektioita.
- sinulla on tai on aiemmin ollut tuberkuloosi tai olet ollut läheisessä kontaktissa tuberkuloosia sairastavan kanssa. Lääkäri tutkii ennen Povofortay-hoidon aloittamista, onko sinulla tuberkuloosi ja mahdollisesti uudelleen Povofortay-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee Povofortay-hoidon aikana sitkeä yskä tai kuumetta, yöhikoilua ja laihtumista, koska ne voivat olla merkkejä tuberkuloosista.
- sinulla on ollut herpes zoster -infektio (vyöruusu), koska se saattaa uusiutua Povofortay-hoidon vuoksi. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee kivulias ihottuma ja rakkuloita, koska ne voivat olla merkkejä vyöruususta.
- sinulla on tai on aiemmin ollut B- tai C-hepatiitti.
- olet hiljattain saanut tai aiot ottaa rokotteen. Elävien rokotteiden käyttö ei ole suositeltua Povofortay-hoidon aikana.
- sinulla on tai on aiemmin ollut syöpä, tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut. Lääkäri keskustelee kanssasi Povofortay-hoidon soveltuvuudesta.
- Povofortay-valmistetta käyttäneillä on havaittu ei-melanoottista ihosyöpää. Lääkäri saattaa suositella sinulle säännöllisiä ihotutkimuksia Povofortay-hoidon aikana. Kerro lääkärille, jos saat hoidon aikana uusia iholeesioita tai olemassa olevat leesiot muuttuvat.
- sinulla on tai on aiemmin ollut sydänvaivoja. Lääkäri keskustelee kanssasi, onko Povofortay-hoito sinulle sopiva.
- sinulla on ollut verihyytymiä jalkojen laskimoissa (syvä laskimotromboosi) tai keuhkoissa (keuhkoembolia) tai sinulla on suurentunut riski saada niitä (jos sinulle on esimerkiksi tehty äskettäin suuri leikkaus, jos käytät hormoniehkäisyä tai hormonikorvaushoitoa tai jos sinulla tai lähisukulaisillasi on todettu veren hyytymishäiriö). Lääkäri keskustelee kanssasi, onko Povofortay-hoito sinulle sopiva. Kerro lääkärille, jos huomaat turvotusta jalassa tai käsivarressa, kipua tai arkuutta jalassa tai punoitusta tai värinmuutosta jalassa tai käsivarressa, rintakipua tai yläselän kipua, hengenahdistusta tai hengitysvaikeuksia, koska ne saattavat olla merkkejä verihyytymistä laskimoissa.

Verikokeet
Lääkäri määrää sinulle verikokeita ennen Povofortay-hoitoa tai hoidon aikana ja saattaa tarvittaessa tehdä hoitoosi muutoksia.

Lapset ja nuoret
Povofortay-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska sen käyttöä tässä ikäryhmässä ei ole tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Povofortay
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkevalmisteet saattavat heikentää Povofortay-valmisteen vaikutusta tai

suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle on erittäin tärkeää kertoa etenkin seuraavien lääkkeiden käytöstä:
- klaritromysiini, rifampisiini tai erytromysiini: bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli tai flukonatsoli: sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet
- senobamaatti, fenobarbitaali, fenytoiini tai primidoni: kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet
- metamitsoli: kipulääke
- siklosporiini, biologiset immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet tai muut systeemiset Janus-kinaasin estäjät: lääkkeet, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ehkäisy naisilla
Jos voit tulla raskaaksi, käytä tehokasta ehkäisyä Povofortay-hoidon aikana ja vähintään 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen. Lääkäri voi antaa neuvoaja sinulle sopivista ehkäisymenetelmistä.

Raskaus
Älä käytä Povofortay-valmistetta, jos olet raskaana, sillä se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Kerro lääkärille välittömästi, jos tulet raskaaksi tai epäilet tulleesi raskaaksi hoidon aikana.

Imetys
Älä käytä Povofortay-valmistetta imetyksen aikana, koska ei tiedetä, erittyykö tämä lääke rintamaitoon tai vaikuttaako se imetettävävään lapseen.

Hedelmällisyys
Povorsitinibin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeiden perusteella Povofortay saattaa aiheuttaa tilapäisiä hedelmällisyysongelmia naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Vaikutus palautuva hoidon lopettamisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Povofortay-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Povofortay sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Povofortay-valmistetta otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos olet epävarma.

Suositeltu annos
Suositeltu annos on 45 mg tai 75 mg Povofortay-valmistetta kerran vuorokaudessa. Lääkäri päättää sinulle sopivan annoksen sairautesi ja sairaushistoriasi perusteella. Hoitovasteesi perusteella lääkäri voi suositella myöhemmin annoksen muuttamista.

Niele tabletti kokonaisena ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia.

Lääkäri päättää, kuinka kauan sinun on käytettävä Povofortay-valmistetta.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tilasi ei ole parantunut 12 viikon hoidon aikana.

Jos otat enemmän Povofortay-valmistetta kuin sinun pitäisi
Keskustele lääkärin kanssa mahdollisimman pian.

Jos unohdat ottaa Povofortay-valmistetta
- Ota unohtunut annos heti kun muistat, jos seuraavan annoksen ottamiseen on vähintään 12 tuntia.
- Jos seuraava annos on otettava alle 12 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos ottamatta ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta unohtuneen annoksen korvaamiseksi.

Jos lopetat Povofortay-valmisteen käytön
Älä lopeta Povofortay-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat hoidon, hidradenitis suppurativan oireet voivat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä):
- ylähengitystieinfektiot (nenän ja kurkun)
- akne

Yleiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä)
- karvatuppitulehdus (follikuliitti)
- virtsatieinfektio
- verikokeessa todettu veren suuri rasvapitoisuus (kolesteroli)
- päänsärky
- suurentunut veren kreatiniinikinaasipitoisuus (CPK) (entsyymi, jota vapautuu verenkiertoon, kun lihas vaurioituu)

Melko harvinaiset (voi esiintyä korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta)
- vyöruusu (herpes zoster; kivulias, rakkulainen ihottuma yhdessä kehon osassa)
- verikokeessa todettu alhainen valkosolumäärä
- verikokeessa todettu alhainen verihiutalemäärä
- verikokeessa todettu maksaentsyymiarvojen nousu (ALAT- ja ASAT-arvojen nousu)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Povofortay-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Povofortay sisältää
Vaikuttava aine on povorsitinibi.

Povofortay 45 mg tabletit
- Yksi tabletti sisältää povorsitinibifosfaattia määrän, joka vastaa 45 mg:aa povorsitinibia.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hypromelloosi ja magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”Povofortay sisältää natriumia”).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi (E 464), kopovidoni (E 1208), titaanidioksidi (E 171), makrogoli (E 1521), keskipitkäketjuiset triglyseridit, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172).

Povofortay 75 mg tabletit
- Yksi tabletti sisältää povorsitinibifosfaattia määrän, joka vastaa 75 mg:aa povorsitinibia.
- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A), hypromelloosi, magnesiumstearaatti (ks. kohta 2 ”Povofortay sisältää natriumia”).
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi (E 464), kopovidoni (E 1208), titaanidioksidi (E 171), makrogoli (E 1521), keskipitkäketjuiset triglyseridit, briljanttisininen FCF (E 133) ja punainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko
Povofortay 45 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat hennon vaaleanpunaisia tai vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joiden koko on noin 16 mm x 8 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”INCY” ja toisella ”45”.

Povofortay 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanvioletteja tai violetteja, soikeita tabletteja, joiden koko on noin 16 mm x 8 mm ja joiden toisella puolella on merkintä ”INCY” ja toisella ”75”.

Tabletit on pakattu PVC-PCTFE/Al-läpipainopakkauksiin. Pakkauskoot ovat 28 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: https://www.ema.europa.eu.