ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés
Povofortay 75 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de povorcitinib (sous forme de phosphate).

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de povorcitinib (sous forme de phosphate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale rose pâle à rose d'environ 16 mm sur 8 mm, portant l'inscription « INCY » d'un côté et « 45 » de l'autre.

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés

Comprimé ovale violet pâle à violet d'environ 16 mm sur 8 mm, portant l'inscription « INCY » d'un côté et « 75 » de l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Povofortay est indiqué dans le traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active modérée à sévère chez les adultes présentant une réponse insuffisante ou une intolérance ou une contre-indication à un traitement anti-TNF.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'hidradénite suppurée.

Posologie

La dose est de 45 mg ou 75 mg une fois par jour selon les caractéristiques individuelles du patient :

- une dose de 45 mg une fois par jour est recommandée pour les patients présentant un risque accru de maladie thromboembolique veineuse (MTEV), d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ;
- une dose de 75 mg une fois par jour peut être appropriée pour les patients ayant un fort retentissement de la maladie qui ne présentent pas un risque accru de MTEV, de MACE et de tumeur maligne (voir rubrique 4.4) ;
- une dose de 75 mg une fois par jour peut être adaptée pour les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 45 mg une fois par jour.
- La dose efficace la plus faible permettant le maintien de la réponse doit être utilisée.

Il convient d'interrompre le traitement chez les patients ne montrant pas de signe de bénéfice thérapeutique après 12 semaines de traitement. Les patients ayant obtenu une réponse initiale partielle à la semaine 12 peuvent ensuite présenter une amélioration avec la poursuite du traitement.

Si la reprise du traitement par povorcitinib est indiquée, les instructions ci-dessus relatives à la posologie et à la durée du traitement doivent être suivies.

Instauration du traitement
Le traitement par povorcitinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une numération plaquettaire < 50×10^9/l, un nombre absolu des neutrophiles (NAN) < 1×10^3/mm^3 ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl (voir rubrique 4.4).

Surveillance des paramètres biologiques

Les instructions relatives à la surveillance des paramètres biologiques et à l'instauration ou l'interruption de l'administration sont fournies dans le tableau 1.

Tableau 1 : Analyses biologiques et instructions de surveillance

Analyse biologique	Action	Instructions de surveillance
Numération formule sanguine incluant numération plaquettaire, taux d'hémoglobine (Hb) et nombre absolu des neutrophiles (NAN)	Le traitement doit être interrompu si la numération plaquettaire est < 50×10^9/l. Le traitement peut être repris une fois que la numération plaquettaire redevient supérieure à cette valeur.	Avant l'instauration du traitement et par la suite, selon la prise en charge individuelle du patient.
	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl. Le traitement peut être repris une fois que le taux d'Hb redevient supérieure à cette valeur.	
	Le traitement doit être interrompu si la NAN est < 1×10^3/mm^3. Le traitement peut être repris une fois que le nombre des neutrophiles redevient supérieure à cette valeur.	
Lipides	Les patients doivent être surveillés conformément aux recommandations cliniques relatives à l'hyperlipidémie.	

Interruption du traitement
Si un patient développe une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée (voir rubrique 4.4).

Une interruption du traitement peut être nécessaire pour la prise en charge des anomalies biologiques, comme décrit dans le tableau 1.

Doses oubliées
En cas d'oubli d'une dose, il faut conseiller au patient de prendre la dose dès que possible, sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Par la suite, le traitement doit être repris selon le calendrier de prise habituel.

Interactions
Chez les patients recevant un traitement chronique par inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose recommandée est de 45 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

Le traitement par povorcitinib n'est pas recommandé en cas d'utilisation concomitante chronique d'inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées
Pour les patients âgés de 65 ans et plus, la dose recommandée est de 45 mg une fois par jour (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris les patients en insuffisance rénale terminale (IRT) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C), la dose maximale recommandée est de 45 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique
Il n'existe aucune utilisation pertinente du povorcitinib chez les enfants de moins de 12 ans atteints d'hidradénite suppurée.

La sécurité et l'efficacité du povorcitinib chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés en entier et ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Infections systémiques graves actives, dont tuberculose (TB) active (voir rubrique 4.4).
Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée chez les patients suivants : - les patients âgés de 65 ans et plus ; - les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire (tels que les fumeurs ou les anciens fumeurs de longue durée) ; - les patients présentant des facteurs de risque de tumeur maligne (p. ex., une tumeur maligne active ou des antécédents de tumeur maligne).

Infections graves

Des infections, y compris des infections graves, ont été rapportées chez des patients recevant le povorcitinib (voir rubrique 4.8).

L'incidence des infections étant plus élevée chez les personnes âgées et dans la population diabétique en général, il convient de faire preuve de précaution lors du traitement des personnes âgées et des patients diabétiques. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, Le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée (voir rubrique 4.2).

Le traitement par povorcitinib ne doit pas être instauré chez les patients présentant une infection grave active (voir rubrique 4.3).

Les risques et les bénéfices du traitement doivent être évalués avant l'instauration du povorcitinib chez les patients ayant :

- des infections chroniques ou récurrentes ;
- été préalablement exposés à la tuberculose (TB) ;
- des antécédents d'infection grave ou opportuniste ;
- résidé ou séjourné dans des régions de TB ou de mycoses endémiques ; ou
- des affections sous-jacentes pouvant les prédisposer aux infections.

Les patients doivent être rigoureusement surveillés en vue de détecter l'apparition de signes et symptômes d'infection pendant et après le traitement par povorcitinib. Un patient qui développe une nouvelle infection au cours du traitement avec le povorcitinib doit être soumis rapidement à des tests de diagnostic complets et un traitement antimicrobien doit être instauré. Le patient doit être rigoureusement surveillé et le traitement par povorcitinib doit être interrompu si le patient ne répond pas au traitement antimicrobien. Le povorcitinib pourra être réinstauré une fois l'infection contrôlée.

Tuberculose
Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la TB avant de débuter un traitement par povorcitinib. Le povorcitinib ne doit pas être instauré aux patients présentant une TB active (voir rubrique 4.3). Un traitement antituberculeux doit être envisagé avant d'instaurer le povorcitinib chez les patients présentant une TB latente non traitée auparavant ou des facteurs de risque d'infection tuberculeuse. L'apparition de signes et symptômes de TB doit être surveillée chez les patients.

Réactivation virale
Des cas de réactivation virale, y compris du virus de l'herpès (par exemple du zona), généralement localisés, ont été rapportés dans des études cliniques (voir rubrique 4.8). Si un patient développe un zona, l'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à ce l'épisode se résorbe.

Un dépistage de l'hépatite virale et une surveillance de sa réactivation doivent être réalisés conformément aux directives cliniques, avant et pendant le traitement par povorcitinib. Les patients présentant des signes d'infection par le virus de l'hépatite B ou C étaient exclus des études avec le povorcitinib. Si la réactivation est avérée, un spécialiste du foie doit être consulté.

Tumeur maligne

Des tumeurs malignes ont été rapportées chez des patients recevant des inhibiteurs de JAK, y compris le povorcitinib.

Dans une vaste étude randomisée contrôlée contre substance active du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK oral) menée auprès de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans et plus et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de malignités, en particulier de cancer du poumon, de lymphome et de cancer cutané non-mélanome (CCNM), a été observé avec le tofacitinib, comparé aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée ou ceux qui présentent d'autres facteurs de risque de tumeur maligne (p. ex., tumeur maligne active ou antécédents de tumeur maligne), le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Cancer cutané non mélanome (CCNM)
Des CCNM ont été rapportés chez des patients traités par povorcitinib. Un examen régulier de la peau est recommandé chez tous les patients, en particulier ceux qui présentent un risque accru de cancer de la peau.

Maladie thromboembolique veineuse (MTEV)

Des événements de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant le povorcitinib.

Dans une vaste étude randomisée contrôlée contre substance active du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK oral) menée auprès de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans et plus et avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé et dose-dépendant de MTEV, y compris la TVP et l'EP, a été observé avec le tofacitinib, comparé aux inhibiteurs du TNF.

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne (voir aussi la rubrique 4.4 « Événements indésirables majeurs » et « tumeur maligne »), Le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Chez les patients présentant des facteurs de risque de MTEV connus, autres que des facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne, le povorcitinib doit être utilisé avec précaution. Les facteurs de risque de MTEV autres que les facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne comprennent les antécédents de MTEV, la réalisation d'une intervention chirurgicale lourde, l'immobilisation, l'utilisation d'une contraception hormonale ou d'un traitement hormonal substitutif, les troubles de la coagulation héréditaires.

Les patients doivent être réévalués régulièrement pendant le traitement par povorcitinib afin d'évaluer tout changement du risque de MTEV.

Les patients présentant des signes et symptômes de MTEV doivent être examinés rapidement et le povorcitinib doit être interrompu chez les patients avec une suspicion de MTEV, quelle que soit la dose administrée.

Événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE)

Des événements MACE ont été observés chez des patients prenant le povorcitinib.

Dans une vaste étude randomisée contrôlée contre substance active du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) menée auprès de patients présentant une polyarthrite rhumatoïde, âgés de 50 ans et plus et

avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de MACE, définis comme la mort cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, a été observé avec le tofacitinib, comparé aux inhibiteurs du TNF.

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, les fumeurs ou anciens fumeurs de longue date ou ceux qui ont des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Anomalies hématologiques

Une numération plaquettaire < 50×10^9/l, un NAN < 1×10^3/mm^3 et un taux d'hémoglobine < 8 g/dl ont été rapportées dans les études cliniques sur le povorcitinib. Le traitement ne doit pas être instauré ou il doit être interrompu chez les patients présentant une numération plaquettaire < 50×10^9/l, une NAN < 1×10^3/mm^3 ou un taux d'hémoglobine < 8 g/dl (voir rubrique 4.2). La numération formule sanguine doit être surveillée avant l'instauration du traitement et par la suite, selon la prise en charge individuelle du patient (voir rubrique 4.2).

Lipides

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients traités par povorcitinib, comparé au placebo. Les patients présentant des paramètres lipidiques anormaux doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée conformément aux recommandations cliniques (voir rubrique 4.2). L'impact des augmentations des paramètres lipidiques sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établi.

Vaccination

Aucune donnée n'est disponible concernant la réponse à une vaccination chez les patients recevant le povorcitinib. L'utilisation de vaccins atténués vivants doit être évitée pendant ou immédiatement avant le traitement par povorcitinib. Avant l'instauration du traitement par povorcitinib, il est recommandé que les patients soient à jour dans leurs vaccins, notamment les vaccins prophylactiques contre le zona, conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus

Compte tenu du risque accru d'événements MACE, de tumeurs malignes, d'infections graves et de mortalité de toute cause chez les patients âgés de 65 ans et plus, comme observé dans une vaste étude randomisée du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK), le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec des immunomodulateurs biologiques, de puissants immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou d'autres inhibiteurs de Janus kinase (JAK) n'a pas été étudiée. Leur utilisation en concomitance avec le povorcitinib n'est pas recommandée, car un risque d'immunosuppression additive ne peut pas être écarté.

Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4

La co-administration du povorcitinib en cas d'utilisation chronique de inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Excipients à effet notoire

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Potentiel d'autres médicaments à affecter la pharmacocinétique du povorcitinib

Le povorcitinib est principalement métabolisé par le CYP3A4. Par conséquent, les expositions plasmatiques au povorcitinib peuvent être affectées par les médicaments qui inhibent ou induisent fortement le CYP3A4.

Co-administration avec de inhibiteurs puissants du CYP3A4
L'exposition au povorcitinib est accrue en cas de co-administration avec de inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que la clarithromycine, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole). Dans une étude clinique, la co-administration de povorcitinib et d'itraconazole a entraîné une augmentation de 83 % de l'$ASC_{0-\infty}$ du povorcitinib, sans impact cliniquement significatif sur la C_{max} du povorcitinib. Pour les patients recevant un traitement chronique par inhibiteurs puissants systémiques du CYP3A4, la dose recommandée est de 45 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Co-administration avec des inhibiteurs systémiques modérés du CYP3A4
L'exposition au povorcitinib est accrue en cas de co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (tels que l'érythromycine et le fluconazole). D'après une modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK, *physiologically based pharmacokinetic*), ces inhibiteurs devraient augmenter l'$ASC_{0-\infty}$, du povorcitinib, sans impact cliniquement significatif sur la C_{max} du povorcitinib. Aucun ajustement de la dose de povorcitinib n'est requis chez les patients recevant des inhibiteurs systémiques modérés du CYP3A4.

Co-administration avec de inducteurs puissants du CYP3A4
L'exposition au povorcitinib est diminuée en cas de co-administration avec de inducteurs puissants du CYP3A4 (tels que la rifampicine et la phénytoïne), ce qui peut réduire l'effet thérapeutique du povorcitinib. Dans une étude clinique, la co-administration de povorcitinib et de rifampicine a diminué la C_{max} et l'$ASC_{0-\infty}$ du povorcitinib d'environ 46 % et 80 %, respectivement. L'administration du povorcitinib en cas d'utilisation chronique de puissants inducteurs du CYP3A4 systémiques n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Co-administration avec des inducteurs systémiques modérés du CYP3A4
L'exposition au povorcitinib peut diminuer en cas de co-administration avec des inducteurs systémiques modérés du CYP3A4 (tels que le cénobamate, le métamizole, le phénobarbital et la primidone), ce qui peut réduire l'effet thérapeutique du povorcitinib. La modélisation PBPK a prédit que la co-administration de povorcitinib après plusieurs doses d'éfavirenz (un inducteur modéré du CYP3A4) entraînerait des diminutions d'environ 15 % et 58 % de la C_{max} et de l'ASC du povorcitinib, respectivement. Il convient de surveiller tout changement de l'activité de la maladie chez les patients si le povorcitinib est co-administré avec des inducteurs systémiques modérés du CYP3A4.

Potentiel du povorcitinib à affecter la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le povorcitinib n'a pas entraîné de changements cliniquement significatifs au niveau des expositions des contraceptifs oraux (p. ex., lévonorgestrel et éthynylestradiol) ou des substrats du transporteur d'efflux BCRP (p. ex., rosuvastatine) ou des transporteurs rénaux OCT2/MATE1/MATE2-K (p. ex., metformine).

In vitro, le povorcitinib est un inhibiteur de la P-glycoprotéine (P-gp). La co-administration de digoxine (un substrat sensible de la P-gp) avec une seule dose de 75 mg de povorcitinib a augmenté l'ASC_{0-t} et la C_{max} de la digoxine d'environ 26 % et 38 %, respectivement, comparé à une

administration seule. Il convient de faire preuve de précaution en cas d'utilisation concomitante de povorcitinib et de digoxine. L'effet du povorcitinib sur la pharmacocinétique d'autres substrats de la P-gp n'a pas été évalué. Il convient de faire preuve de précaution, car les niveaux de substrats de la P-gp à index thérapeutique étroit, tels que le dabigatran, peuvent augmenter.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par povorcitinib et pendant au moins 4 semaines après la dernière dose.

Povofortay n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du povorcitinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Povofortay est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas sile povorcitinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal suggèrent qu'une exposition au povorcitinib peut survenir pendant l'allaitement (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Povofortay est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L'effet du povorcitinib sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. Dans les études menées chez le rat, le povorcitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, mais il a entraîné des effets réversibles sur la fertilité des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Povofortay n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont les infections des voies aériennes supérieures (14,0 %) et l'acné (11,1 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables du povorcitinib se basent sur l'expérience issue des essais cliniques (Tableau 2). La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infections des voies aériennes supérieures[a]
	Fréquent	Folliculite, Infection des voies urinaires
	Peu fréquent	Zona[b]
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Neutropénie Thrombocytopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperlipidémie[c]
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Acné[d]
Investigations	Fréquent	Créatine phosphokinase (CPK) sanguine augmentée
	Peu Fréquent	Alanine aminotransférase (ALAT) augmentée > 3 × ULN[e], Aspartate aminotransférase (ASAT) augmentée > 3 × ULN[e]

[a] Comprend l'infection des voies aériennes supérieures, l'infection virale des voies aériennes supérieures, la rhinopharyngite, l'infection de l'appareil respiratoire et la douleur oropharyngée.

[b] Comprend le zona et le zona ophtalmique. Voir ci-dessous dans « *Infections* ».

[c] Comprend l'hyperlipidémie, la dyslipidémie et l'hypercholestérolémie.

[d] Comprend l'acné, la dermatite acnéiforme et l'acné kystique.

[e] Comprend les changements détectés lors du suivi en laboratoire.

Description de certains effets indésirables

Infections
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, des infections ont été rapportées chez 28,2 % des patients traités par povorcitinib 45 mg, 35 % des patients traités par povorcitinib 75 mg et 24,9 % des patients traités par placebo. La majorité des infections étaient non graves, de sévérité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du povorcitinib. L'incidence des patients signalant des effets indésirables liés à une infection dans les groupes 45 mg et 75 mg, comparé au placebo, était la suivante : infections des voies aériennes supérieures (13,3 % et 14,7 % versus 10,1 %), folliculite (1,2 % et 3,7 % versus 1 %), infections des voies urinaires (3,4 % et 2,2 % versus 1,5 %), zona (0,5 % et 0,7 % versus 0 %). Dans la période de traitement globale, d'une durée allant jusqu'à 54 semaines, des infections ont été rapportées chez 49,2 % des patients (65,2 évènements pour 100 patients-années) traités par povorcitinib 45 mg et 55,1 % des patients (71,9 évènements pour 100 patients-années) traités par povorcitinib 75 mg.

Dans les études contrôlées par placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), la plupart des événements de zona impliquaient un dermatome isolé et étaient non graves, de sévérité légère à modérée et n'ont pas nécessité l'arrêt du povorcitinib. Pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, le taux d'incidence du zona était de 2,2 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par povorcitinib 45 mg, de 3,3 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par 75 mg et de 0 pour 100 patients-années chez les patients traités par placebo. Durant l'ensemble de la période de traitement, d'une durée allant jusqu'à 54 semaines, le taux d'incidence du zona était de 2,5 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par povorcitinib 45 mg, de 2,5 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par 75 mg et de 2,6 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par placebo.

Dans les études contrôlées par placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), d'une durée allant jusqu'à 12 semaines, le taux d'incidence des infections graves était de 0 évènement pour 100 patients-années chez les patients traités par povorcitinib 45 mg, de 2,2 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par 75 mg et de 6,6 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par

placebo. Durant l'ensemble de la période de traitement, d'une durée allant jusqu'à 54 semaines, le taux d'incidence des infections graves était de 1,1 évènement pour 100 patients-années chez les patients traités par povorcitinib 45 mg et de 2,6 évènements pour 100 patients-années chez les patients traités par 75 mg.

Augmentation de la créatine phosphatase (CPK)
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, une CPK sanguine augmentée a été rapportée chez 3,2 % des patients traités par povorcitinib 45 mg, 2,7 % des patients traités par povorcitinib 75 mg et 0,7 % des patients traités par placebo. La plupart des augmentations étaient transitoires et aucune n'a nécessité l'arrêt du traitement.

Augmentations des lipides
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, une augmentation liée à la dose du cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-c), du cholestérol total et du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-c) a été observée, comparé au placebo. Les augmentations ont été observées dans les 6 semaines suivant le début du traitement et sont restées stables par la suite, jusqu'à la semaine 54. Aucune modification significative n'a été observée au niveau du ratio HDL/LDL ou des taux de triglycérides chez les patients traités par povorcitinib, par rapport aux patients traités par placebo. Des événements liés à l'hyperlipidémie sont apparus chez 2,7 % des patients exposés au povorcitinib 45 mg, 2,0 % des patients exposés à 75 mg et 2,2 % des patients exposés au placebo, et aucun n'a nécessité l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Neutropénie
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, une neutropénie est apparue chez 0,2 % des patients traités par povorcitinib 75 mg, et 0,0 % des patients traités par povorcitinib 45 mg ou par placebo. Les fluctuations des numérations des neutrophiles liées à la dose étaient transitoires et ont été observées dans les 3 semaines suivant le début du traitement, après quoi la numération revenait aux valeurs de référence malgré la poursuite du traitement. Il n'existe pas de lien établi entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves.

Thrombocytopénie
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, une thrombocytopénie est apparue chez 1,0 % des patients traités par povorcitinib 75 mg, et 0,0 % des patients traités par povorcitinib 45 mg ou par placebo. Les variations des numérations plaquettaires liées à la dose étaient transitoires et ont été observées dans les 3 semaines suivant le début du traitement, après quoi la numération revenait aux valeurs de référence malgré la poursuite du traitement.

Augmentation des transaminases
Dans les études contrôlées contre placebo (STOP-HS1 et STOP-HS2), menées pendant une durée allant jusqu'à 12 semaines, des cas d'augmentation des taux d'ALAT (> 3 × ULN) sont apparus chez 0.7% des patients traités par povorcitinib 75 mg, et 0.2% des patients traités par povorcitinib 45 mg, and 0.0% des patients traités par placebo. L'augmentation des taux d'ASAT (> 3 × ULN) sont apparus chez 0.5% des patients traités par povorcitinib 75 mg ou 45 mg et 0.2% des patients traités par placebo. La plupart de ces augmentations étaient transitoires.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le povorcitinib a été administré dans le cadre d'études cliniques à des doses orales uniques allant jusqu'à 450 mg une fois par jour (6 fois la dose recommandée chez l'homme de 75 mg une fois par jour) et à des doses orales multiples allant jusqu'à 120 mg une fois par jour pendant 10 jours. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses inférieures et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques issues de volontaires sains adultes indiquent que plus de 90 % de la dose administrée allant jusqu'à 450 mg devrait être éliminée au bout de 5 jours.

En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter d'éventuels signes et symptômes de réactions indésirables (voir rubrique 4.8) et d'instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : immunosuppresseurs, inhibiteurs des Janus kinases (JAK), Code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Le povorcitinib est un inhibiteur de Janus kinase (JAK) 1. La protéine JAK1 est un membre de la famille JAK des enzymes intracellulaires, qui inclut également JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les JAK émettent des signaux provenant des interactions des cytokines ou des facteurs de croissance avec leurs récepteurs présents à la surface de la membrane cellulaire. A la suite de cette interaction, les JAK phosphorylent et activent les transducteurs de signal et activateurs de transcription (STAT) qui modulent l'expression des gènes. Cela influence les processus cellulaires du fonctionnement des cellules immunitaires et de l'hématopoïèse selon les isoformes JAK spécifiques impliqués. Le povorcitinib module la voie de signalisation JAK1, évitant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT associés. En inhibant l'activation des cellules immunitaires par les cytokines dépendantes de JAK1 (telles que l'IL-6, l'IL-2, l'IL-22), le povorcitinib atténue l'inflammation cutanée et systémique associée à l'hidradénite suppurée.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6
Chez les volontaires sains, l'administration orale du povorcitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante du pSTAT3 induit par l'IL-6, un marqueur pharmacodynamique de la signalisation de JAK1. L'inhibition maximale a été observée entre 1 et 6 heures après l'administration.

Protéine C réactive hautement sensible (CRPhs)
Des diminutions par rapport à la référence de la CRPhs sérique, un marqueur inflammatoire principalement induit par la signalisation par le biais de la voie JAK1, ont été observées avec le povorcitinib dès la première visite de l'étude (semaine 3).

Électrophysiologie cardiaque
Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du povorcitinib a été évalué chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique de 450 mg de povorcitinib dans le cadre d'une étude QT approfondie contrôlée contre placebo et contrôle positif. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'a été observé.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité et du povorcitinib ont été évaluées auprès de 1227 patients adultes présentant une hidradénite suppurée (HS) modérée à sévère dans deux études de phase III multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, STOP-HS1 et STOP-HS2. Les patients avaient un diagnostic d'HS (stade de Hurley II ou III) depuis au moins 3 mois et devaient présenter au moins 5 lésions inflammatoires (c'est-à-dire nombre d'abcès plus nombre de nodules inflammatoires) touchant au moins 2 zones anatomiques à l'inclusion. Les patients avaient des antécédents de réponse insuffisante à une cure de 3 mois ou plus avec au moins 1 traitement systémique conventionnel (antibiotique oral ou médicament biologique) ou présentaient une intolérance ou une contre-indication au traitement systémique conventionnel pour l'HS. Tous les patients avaient déjà reçu un traitement systémique, dont 96 % avaient reçu une antibiothérapie orale et 37 % avaient reçu une biothérapie (l'adalimumab pour la plupart). Un total de 330 patients composait la population post anti-TNF, définie comme ayant des antécédents de réponse insuffisante à la suite d'un traitement de plus de 3 mois avec au moins une biothérapie anti-TNF, ou une intolérance ou une contre-indication à une biothérapie anti-TNF pour l'HS.

Dans STOP-HS1 et STOP-HS2, les patients étaient randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir le povorcitinib 45 mg une fois par jour, le povorcitinib 75 mg une fois par jour pendant 54 semaines ou un placebo une fois par jour jusqu'à la semaine 12, suivi du povorcitinib 45 mg une fois par jour ou du povorcitinib 75 mg une fois par jour jusqu'à la semaine 54. Pour évaluer l'efficacité du povorcitinib en monothérapie, l'usage concomitant d'un antibiotique systémique pour l'HS n'était pas autorisé pendant la période contrôlée contre placebo, à l'exception du traitement de secours (patients étant imputés comme des non-répondeurs).

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la proportion de patients obtenant une réponse clinique de l'hidradénite suppurée de 50 %(HiSCR50) à la semaine 12, c'est-à-dire une réduction d'au moins 50 % du nombre total d'abcès et de nodules inflammatoires, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes par rapport à l'inclusion. Les critères d'évaluation secondaires clés comprenaient la proportion de patients obtenant une réponse HiSCR75 à la semaine 12, la proportion de patients obtenant une réponse NRS30 des douleurs cutanées à la semaine 12 parmi les patients présentant un score NRS (échelle d'évaluation numérique) des douleurs cutanées ≥ 3, et la proportion de patients présentant une exacerbation au cours des 12 premières semaines .

Les analyses pré-spécifiées fournissent des données sur la population post anti-TNF indiquée. STOP-HS1 a évalué 608 patients et STOP-HS2 a évalué 619 patients, dont 154 patients (25,3 %) et 176 patients (28,4 %) respectivement, représentaient la population post anti-TNF. Les caractéristiques à l'inclusion pour ce groupe étaient cohérentes dans les deux études et représentative d'une population présentant une HS modérée à sévère. Dans la population post anti-TNF, la biothérapie préalablement reçue la plus fréquente était l'adalimumab et 87,6 % des patients avaient préalablement reçu une antibiothérapie orale. Les patients étaient atteints de la maladie depuis en moyenne 12,3 ans. Les proportions de patients aux stades Hurley II et III étaient de 52 % (48,7 % dans STOP-HS1 et 55,1 % dans STOP-HS2) et de 48 % (51,3 % dans STOP-HS1 et 44,9 % dans STOP-HS2), respectivement. Le nombre moyen d'abcès et de nodules inflammatoires (AN) était de 14,4 et le nombre moyen de fistules drainantes était de 3,7. Le score NRS des douleurs cutanées moyen était de 6,0. 63 % des patients étaient des femmes, et la moyenne d'âge de l'ensemble des patients était de 38,6 ans. 73 % des patients étaient caucasiens et 14 % étaient noirs ou afro-américains. La plupart des patients étaient fumeurs (45,5 %) ou anciens fumeurs (17,9 %) et présentaient un IMC ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Réponse clinique dans la population post anti-TNF
Le traitement par povorcitinib a conduit à une amélioration de l'activité de la maladie par rapport au placebo à la semaine 12 (tableau 3). Dans la population post anti-TNF, la proportion de patients obtenant une réponse HiSCR50 à la semaine 12 était supérieure dans les groupes povorcitinib 45 mg et 75 mg par rapport au groupe placebo (tableau 3). Les réponses cliniques se sont maintenues jusqu'à la semaine 54.

Tableau 3 : Réponse dans STOP-HS1 et STOP-HS2 à la semaine 12 (population ITT post-anti-TNF)

	Données groupées (STOP-HS1 et STOP-HS2)		
	Placebo une fois par jour (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg une fois par jour (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg une fois par jour (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Différence du taux de réponse (IC à 95 %)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Différence du taux de réponse (IC à 95 %)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7, 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6, 25,5)
NRS30 des douleurs cutanées[d,f], n (%) Différence du taux de réponse (IC à 95 %)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6, 19,9)
Poussées inflammatoires[e,f], n (%) Différence du taux de réponse (IC à 95 %)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0, −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4, −6,3)

[a] L'HiSCR50 était définie comme une diminution d'au moins 50 % du nombre d'AN par rapport à l'inclusion, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes.

[b] IC, intervalle de confiance nominaux à 95 %.

[c] L'HiSCR75 était définie comme une diminution d'au moins 75 % du nombre d'AN par rapport à l'inclusion, sans augmentation du nombre d'abcès et de fistules drainantes.

[d] Les critères d'évaluation des douleurs cutanées étaient mesurés pour les patients de l'étude présentant un score NRS des douleurs cutanées ≥ 3. Le score NRS30 des douleurs cutanées était défini comme une réduction d'au moins 30 % et une réduction d'au moins 1 unité par rapport au score NRS des douleurs cutanées à l'inclusion. Pour les études STOP-HS1 et STOP-HS2 groupées : N = 80 pour le placebo, N = 102 pour le povorcitinib 45 mg 1x/j et N = 100 pour le povorcitinib 75 mg 1x/j.

[e] Une poussée inflammatoire était définie comme une augmentation d'au moins 25 % du nombre total d'AN par rapport à l'inclusion et une augmentation d'au moins 2 du nombre total d'AN par rapport à l'inclusion; les données représentent la proportion de patients avec une poussée sur 12 semaines.

[f] Les patients ayant arrêté le traitement pour quelque raison que ce soit ou ayant reçu des antibiotiques systémiques pour l'HS ou d'autres médicaments interdits au cours des 12 premières semaines sont traités comme des non-répondeurs ou comme présentant une poussée.

Réponse clinique dans la population ITT générale
Le critère d'évaluation principal d'efficacité (HiSCR50 à la semaine 12) dans la population ITT globale était statistiquement significatif dans les deux études STOP-HS1 et STOP-HS2, et avec les deux doses de povorcitinib (45 mg et 75 mg).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Povofortay dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'HS (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'administration orale d'une seule dose ou de plusieurs doses, le povorcitinib est absorbé à un T_{max} médian de 2 à 4 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont obtenues en 9 jours, avec un ratio d'accumulation d'un facteur de 2,2 à 2,6. La co-administration de povorcitinib avec un repas riche en matières grasses n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les expositions au povorcitinib au niveau de dose de 45 mg ou 75 mg ($ASC_{0-\infty}$ augmentée de 8 % à 14 % et C_{max} augmentée de 6 % à 13 %). Dans les essais cliniques, le povorcitinib était administré indépendamment des repas.

Sur la base de l'analyse pharmacocinétique populationnelle, la pharmacocinétique du povorcitinib était linéaire dans la plage de doses évaluée (6 mg à 225 mg).

Concentration du médicament dans la peau
Chez les sujets sains, après l'administration orale de povorcitinib 75 mg une fois par jour, les concentrations médicamenteuses dans les tissus cutanés et plasmatiques étaient similaires pendant au moins 7 jours (168 heures) après la dernière dose.

Distribution

Le povorcitinib est fortement lié aux protéines plasmatiques, avec une fraction non liée *ex vivo* humaine de 6,4 %. Le povorcitinib a une distribution limitée dans les cellules sanguines, avec un ratio de radioactivité total sang-plasma de 0,656 à 0,887. Le povorcitinib est fortement lié aux protéines cutanées, avec une fraction non liée de 4,2 % dans un homogénat de peau humaine (épiderme plus derme) prélevée à l'aide d'un dermatome. Sur la base de l'analyse pharmacocinétique populationnelle, le volume de distribution apparent estimé (Vd/F) était de 285,9 l chez les patients présentant une HS.

Biotransformation

Le métabolisme *in vitro* du povorcitinib est principalement médié par le CYP3A4, avec des contributions moindres d'UGT1A4 et UGT1A3. Dans une étude avec radiomarqueur chez l'homme, le povorcitinib sous forme inchangée représentait 69,3 % de la radioactivité totale dans le plasma, tandis que le seul métabolite majeur (M12, produit de la N-glucuronidation du groupement diméthylpyrazole) représentait 25,9 % de la radioactivité circulante totale. L'activité pharmacologique du povorcitinib est imputable à la molécule parente. Aucun métabolite actif n'a été identifié pour le povorcitinib.

Élimination

Après une administration d'une dose orale unique de [^{14}C]-povorcitinib, le povorcitinib radioactif était essentiellement éliminé dans les selles (59,2 %) et dans une moindre mesure dans l'urine (30,6 %). Le povorcitinib intact était l'analyte le plus abondant détecté dans les excréments humains (7,1 % dans l'urine et 29,1 % dans les selles), tandis que le métabolite le plus abondant (M3, produit de la N-glucuronidation du groupement diméthylpyrazole) représentait 12 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination terminale moyenne du povorcitinib était comprise entre 27 et 35 heures.

Populations particulières

Poids corporel, âge, sexe et origine ethnique
Le poids corporel, l'âge, le sexe et l'origine ethnique n'avaient aucune incidence cliniquement pertinente sur l'exposition au povorcitinib.

Insuffisance rénale
La C_{max} du povorcitinib était inférieure de 21 % tandis que l'ASC était supérieure de 20 % chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 29 ml/min/1,73 m^2), comparé aux sujets présentant une fonction rénale normale, dont le DFGe était calculé à l'aide de la formule MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Ces changements d'exposition ne sont pas jugés cliniquement pertinents. Aucun ajustement de dose n'est requis chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 89 ml/min/1,73 m^2).

Chez les sujets en IRT, la C_{max} du povorcitinib était inférieure de 36 % et 31 %, et l'ASC était inférieure de 40 % et 26 % avant et après l'hémodialyse, respectivement, comparé aux sujets présentant une fonction rénale normale. L'hémodialyse n'a aucun impact sur la pharmacocinétique du povorcitinib. Ces changements d'exposition ne sont pas jugés cliniquement pertinents et il n'existe aucun problème de sécurité sur la base de l'exposition plasmatique légèrement inférieure.

Aucun ajustement de dose n'est requis chez les sujets en IRT, y compris ceux sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique
L'ASC et la C_{max} plasmatiques du povorcitinib (totales ou non liées) étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, comparé aux sujets sains présentant une fonction hépatique normale. Aucun ajustement de dose n'est requis chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A et B).

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), la C_{max} et l'ASC du povorcitinib non lié étaient supérieures d'environ 40 % et 76 %, respectivement, comparé aux sujets présentant une fonction hépatique normale. En raison de l'exposition non liée accrue, la dose maximale recommandée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère est de 45 mg par jour (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Toxicité générale

Dans les études toxicologiques non cliniques à dose répétées, des effets ont été observés au niveau des systèmes immunitaire et hématopoïétique qui étaient imputables aux propriétés pharmacologiques (inhibition de JAK) du povorcitinib.

Des effets microscopiques transitoires et réversibles au niveau des os ont été observés dans une étude de toxicité d'1 mois réalisée sur des rats Sprague-Dawley et dans une étude de 3 mois réalisée sur des rats Long-Evans [40 fois l'ASC humaine à la dose humaine maximale recommandée (DHMR) de 75 mg] à un âge comparable à celui d'adolescents humains ≥ 12 ans ; aucun effet osseux n'a été observé à des doses similaires dans les études de toxicité de 3 et 6 mois réalisées sur des rats (jusqu'à 42 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg). Aucun effet osseux n'a été observé dans les études de toxicité à doses répétées réalisées sur des chiens (âge comparable à celui d'adolescents humains ≥ 12 ans ; jusqu'à 9 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg).

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans les études sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce, le povorcitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité ou la spermatogenèse chez les rats mâles (expositions jusqu'à 37 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg). Le povorcitinib a entraîné des effets indésirables sur la fertilité des femelles (diminution de l'index de fertilité, du corps jaune, des sites implantatoires et augmentation des pertes pré et post-implantation). Ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement pendant 3 semaines. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé à des expositions égales à 0,9 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg.

Dans les études sur le développement embryofoetal, l'administration orale de povorcitinib à des rates et des lapines gravides a entraîné une diminution de la survie embryofoetale (perte post-implantation) et une diminution du poids fœtal chez les deux espèces. Chez les rats, une incidence accrue de variations squelettiques communes (14e côtes rudimentaires) a été observée. Aucune malformation fœtale directement liée au povorcitinib n'a été observée, que ce soit chez les rats ou les lapins. Les lapins présentaient une incidence accrue de malformations congénitales communes (omphalocèle), ce qui était jugé secondaire aux effets sur le poids fœtal. Le povorcitinib n'a entraîné aucun effet indésirable sur le développement embryofoetal à des expositions jusqu'à 4,1 et 4,9 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg chez les rats et les lapins, respectivement.

Dans une étude sur le développement pré et post-natal, les rates gravides recevant la dose élevée (expositions égales à 16 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg) ont montré des signes de dystocie avec une parturition prolongée, tandis que, à cette dose, la progéniture présentait un poids corporel

plus faible et une survie post-natale inférieure. Un usage limité des membres antérieurs et postérieurs, consistant avec les résultats de nécropsie de rotation anormale des pattes et variations squelettiques des os longs courbés ou déformés, a donné lieu à l'euthanasie précoce de la progéniture au jour post-natal (JPN) 21. Aucune toxicité maternelle ou du développement n'a été observée à des expositions égales à 0,6 fois l'ASC humaine à la DHMR de 75 mg. L'exposition au povorcitinib a été confirmée chez la progéniture pendant la période de lactation. Le ratio moyen de la concentration plasmatique de povorcitinib à 2 heures post-dose entre les petits F1 et les femelles F0 à JPN10 était compris entre 0,08 et 0,2.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Hypromellose
Magnésium stéarate

Pelliculage

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E464)
Copovidone (E1208)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Triglycérides, chaînes moyennes
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés

Hypromellose (E464)
Copovidone (E1208)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Triglycérides, chaînes moyennes
Oxyde de fer rouge (E172)
Bleu brillant FCF (E133)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC-PCTFE/aluminium contenant 14 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Povofortay 45 mg comprimés pelliculé*s*
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Povofortay dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu et du format du programme éducatif, notamment les supports de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

L'objectif du programme est de sensibiliser les professionnels de santé et les patients au risque de zona et d'autres infections opportunistes graves, de toxicité embryo-fœtale après exposition *in utero* (risque de grossesse), de tumeur maligne, de cancer cutané non-mélanome, de MACE et de MTEV, et à la prise en charge de ces risques.

Le titulaire de l'autorisation sur le marché doit veiller à ce que dans chaque État membre où Povofortay est commercialisé, l'ensemble des professionnels de santé et patients/aidants susceptibles de prescrire, délivrer ou utiliser Povofortay aient accès à/se voient remettre le dossier éducatif suivant :

Le matériel éducatif à l'attention des professionnels de santé doit contenir :
• Résumé des caractéristiques du produit
• Guide à l'attention des professionnels de santé
• Carte patient (PC)

Le **Guide à l'attention des professionnels de santé** doit contenir les éléments clés suivants :

- Le texte d'introduction général du guide à l'attention des professionnels de santé contient des informations importantes pour assister la discussion avec les patients lors de la prescription du povorcitinib. La brochure informe également des mesures à prendre pour réduire les risques de sécurité associés au povorcitinib chez un patient.
- Les déclarations relatives à l'indication et à la posologie fournies doivent être utilisées pour souligner la population dans laquelle le povorcitinib doit être utilisé.
- Le texte à l'attention des professionnels de santé informe les patients de l'importance de la carte patient.
- Utilisation chez les patients âgés de 65 ans et plus
    - Texte pour insister sur les risques chez ces patients et l'utilisation de la dose de 45 mg.

- *Risque de toxicité embryofoetale après exposition in utero*
    - Texte décrivant l'existence de données limitées sur l'utilisation du povorcitinib chez la femme enceinte.
    - Détails sur les mesures de minimisation du risque d'exposition pendant la grossesse chez les femmes en âge de procréer sur la base de ce qui suit : le povorcitinib est contre-indiqué pendant la grossesse, les femmes en âge de procréer doivent être avisées d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après la dernière dose de povorcitinib et les patientes doivent être invitées à informer leur professionnel de santé immédiatement si elles pensent être enceintes ou si la grossesse est confirmée.

- *Risque de zona*
    - Texte sur le risque de zona pendant le traitement par povorcitinib.
    - Détails pour informer les patients des signes/symptômes d'infection à surveiller, afin que les patients puissent consulter rapidement.

- *Risque d'infections graves et opportunistes*
    - Texte sur le risque d'infections pendant le traitement par povorcitinib.
    - Indique que le povorcitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des infections systémiques graves actives.
    - Texte sur le risque accru d'infections graves chez les patients âgés de 65 ans et plus.
    - Détails sur les mesures cliniques spécifiques de minimisation du risque d'infection (quels paramètres biologiques doivent être utilisés pour instaurer le povorcitinib, dépistage de la tuberculose [TB] et vaccination des patients selon les recommandations vaccinales locales, et interruption du povorcitinib en présence d'une infection).
    - Texte sur l'évitement des vaccins vivants avant et pendant le traitement par povorcitinib.
    - Détails pour informer les patients des signes/symptômes d'infection à surveiller, afin que les patients puissent consulter rapidement.

- *Risque de tumeur maligne et de cancer cutané non-mélanome*
    - Texte indiquant que chez les patients à risque accru de tumeur maligne, le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, avec des exemples des patients susceptibles d'être à risque accru.
    - Texte pour insister sur la recommandation d'utiliser la dose efficace la plus faible (45 mg) chez les patients présentant des facteurs de risque.
    - Rappel de la nécessité d'un examen de peau régulier chez les patients.

- *Risque de MACE (événements cardiovasculaires indésirables majeurs)*
    - Texte indiquant que chez les patients à risque accru d'événements MACE, le povorcitinib ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée, avec un exemple des patients susceptibles d'être à risque accru.
    - Texte pour insister sur la recommandation d'utiliser la dose efficace la plus faible (45 mg) chez les patients présentant des facteurs de risque.
    - Texte indiquant que les lipides doivent être surveillés et pris en charge selon les directives cliniques.

- *Risque de maladie thromboembolique veineuse*
    - Exemples des facteurs de risque pouvant exposer un patient à un risque accru de développer un événement thromboembolique veineux (TEV, dont TVP et EP) et des patients chez lesquels le povorcitinib doit être utilisé avec précaution.
    - Prudence chez les patients à haut risque pendant le traitement par povorcitinib.
    - Texte pour insister sur la recommandation d'utiliser la dose efficace la plus faible (45 mg) chez les patients présentant des facteurs de risque.
    - Texte indiquant que les patients doivent être régulièrement réévalués en vue de détecter d'éventuels changements du risque de MTEV.
    - Texte sur la nécessité d'interruption du povorcitinib, d'évaluation et de traitement approprié pour la MTEV en présence de signes cliniques de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire.

Le dossier d'information du patient doit contenir :
• Notice
• Carte patient (PC)

La **carte patient** doit contenir les messages clés suivants :
- Coordonnées du prescripteur de Povofortay.
- Texte indiquant que le patient doit avoir sa PC sur lui en permanence et la présenter aux professionnels de santé impliqués dans ses soins (c'est-à-dire non prescripteurs du povorcitinib, professionnels de santé du service des urgences, etc.).
- Description de Povofortay (c'est-à-dire ce que c'est et dans quels cas il est utilisé).
- Risque d'infections :
    - Description des signes/symptômes d'infection que les patients doivent surveiller, afin de pouvoir consulter leur professionnel de santé.
    - Texte informant les patients et les professionnels de santé du risque associé aux vaccins vivants lorsqu'ils sont administrés juste avant et pendant le traitement par Povofortay, avec des exemples de vaccins vivants.
- Risque de caillots sanguins dans les veines et les poumons :
    - Description des signes/symptômes de caillots sanguins dans les veines (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire) que le patient doit surveiller, afin de pouvoir consulter son professionnel de santé immédiatement.
- Risque de maladie cardiaque :
    - Description des signes/symptômes de maladie cardiaque que les patients doivent surveiller, afin de pouvoir consulter leur professionnel de santé.
- Rappel du risque de cancer. Rappel concernant le risque de cancer, pour que leur médecin surveille l'apparition de nouvelles excroissances sur la peau.

- Description des mesures de minimisation du risque d’exposition pendant la grossesse pour les femmes en âge de procréer.
    - Povofortay est contre-indiqué pendant la grossesse ; les femmes en âge de procréer doivent être avisées d’utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 4 semaines après l’arrêt de Povofortay, et inviter les patientes à informer leur professionnel de santé immédiatement si elles pensent être enceintes ou si la grossesse est confirmée.
        - Rappel concernant l’utilisation d'une contraception, que Povofortay est contre-indiqué pendant la grossesse et d’informer leur professionnel de santé immédiatement si elles débutent une grossesse pendant la prise de Povofortay.
- Description de la nécessité d’une surveillance des paramètres biologiques.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés
povorcitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de povorcitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas diviser, écraser ou mâcher le comprimé.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2067/001 28 comprimés pelliculés
EU/1/26/2067/002 98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

povofortay 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Povofortay 45 mg comprimés
povorcitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte (sous forme de logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés
povorcitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de povorcitinib (sous forme de phosphate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Ne pas diviser, écraser ou mâcher le comprimé.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2067/003 28 comprimés pelliculés
EU/1/26/2067/004 98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

povofortay 75 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Povofortay 75 mg comprimés
povorcitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Incyte (sous forme de logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Povofortay 45 mg comprimés pelliculés
Povofortay 75 mg comprimés pelliculés
povorcitinib

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Povofortay et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Povofortay ?
3. Comment prendre Povofortay ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Povofortay ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Povofortay et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Povofortay ?
Povofortay contient la substance active povorcitinib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de Janus kinase qui aident à réduire l'inflammation.

Povofortay est utilisé pour traiter une maladie inflammatoire chronique cutanée appelée hidradénite suppurée, également connue sous le nom de maladie de Verneuil ou d'acné inversée. Il est utilisé chez les adultes chez qui cette maladie ne s'est pas suffisamment améliorée avec d'autres médicaments appelés anti-TNF ou qui ne peuvent pas recevoir de traitement par ces médicaments.

L'hidradénite suppurée est une maladie inflammatoire chronique cutanée qui provoque des lésions douloureuses, telles que :
- nodules (boules)
- abcès (furoncles remplis de pus)
- fistules drainants (canaux/lésions sous la peau qui se forment lorsque des boules ou des furoncles se relient entre eux) laissant échapper du pus (écoulement), entraînant une odeur désagréable ou des démangeaisons.

Elle affecte des zones spécifiques de la peau comme que les plis sous les seins, les aisselles, l'intérieur des cuisses, l'aine et les fesses. Des cicatrices peuvent apparaître au niveau des zones concernées.

La substance active de Povofortay, le povorcitinib, agit en réduisant l'activité d'une enzyme (protéine) dans l'organisme appelée « JAK1 » (Janus kinase 1), qui est impliquée dans l'inflammation. En réduisant l'activité de cette enzyme, le povorcitinib aide à réduire les lésions et la douleur provoquée par l'hidradénite suppurée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Povofortay ?

Ne prenez pas Povofortay
- si vous êtes allergique au povorcitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous présentez une infection grave active, y compris la tuberculose.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier avant de prendre Povofortay si vous :
- avez plus de 65 ans ; les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru d'infections, de problèmes cardiaques, y compris de crise cardiaque, et de certains types de cancer. Votre médecin vous indiquera si Povofortay vous convient.
- avez une infection ou êtes sujet(te) aux infections. Informez immédiatement votre médecin si vous développez des symptômes d'une infection, tels que de la fièvre, des plaies différentes des lésions habituelles associées à l'hidradénite suppurée, une sensation de fatigue prononcée ou des problèmes dentaires. Povofortay peut réduire la capacité de votre organisme à combattre les infections, ce qui peut aggraver une infection existante ou augmenter le risque de contracter une nouvelle infection. Si vous êtes diabétique ou si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez être à risque accru de contracter des infections.
- avez ou avez déjà eu la tuberculose, ou avez été en contact étroit avec une personne souffrant de tuberculose. Votre médecin effectuera un dépistage de la tuberculose avant le début du traitement par Povofortay et pourra renouveler ce test pendant le traitement par Povofortay. Informez votre médecin si vous développez une toux ou une fièvre persistante, des sueurs nocturnes et une perte de poids pendant le traitement par Povofortay, car ces signes peuvent évoquer une tuberculose.
- avez déjà eu un zona, car Povofortay pourrait le faire revenir. Informez votre médecin si vous développez une éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques, car ces signes peuvent évoquer un zona.
- avez ou avez déjà eu l'hépatite B ou C.
- avez récemment reçu un vaccin ou prévoyez de vous faire vacciner. En effet, certains vaccins appelés vaccins vivants ne sont pas recommandés pendant le traitement par Povofortay.
- avez ou avez déjà eu un cancer, fumez ou avez fumé par le passé. Votre médecin vous indiquera si Povofortay vous convient.
- Des cas de cancer cutané non-mélanome ont été observés chez des patients prenant Povofortay. Votre médecin pourra vous recommander de faire examiner votre peau régulièrement pendant le traitement par Povofortay. Si de nouvelles lésions cutanées apparaissent pendant ou après le traitement, ou si des lésions existantes changent d'apparence, signalez-le à votre médecin ;
- avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques. Votre médecin vous indiquera si Povofortay vous convient.
- avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire) ou êtes à risque accru d'en développer (par exemple, si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale lourde, si vous utilisez une contraception hormonale ou un traitement hormonal substitutif, ou si un trouble de la coagulation est identifié chez vous ou des membres de votre famille). Votre médecin vous indiquera si Povofortay vous convient. Informez votre médecin si vous présentez un gonflement de la jambe ou du bras, une douleur ou une sensibilité dans la jambe, ou une rougeur ou une décoloration sur la jambe, une douleur à la poitrine ou dans le haut du dos, un essoufflement ou des difficultés à respirer, car ces signes peuvent évoquer des caillots sanguins dans les veines.

Analyses de sang
Votre médecin réalisera des analyses de sang avant et pendant le traitement par Povofortay et pourra ajuster votre traitement si nécessaire.

Enfants et adolescents
Ne donnez pas Povofortay aux enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Povofortay
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, certains médicaments peuvent diminuer l'action de Povofortay ou augmenter le risque de développer des effets secondaires. Il est très important de dire à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- clarithromycine, rifampicine ou érythromycine : des médicaments destinés au traitement des infections bactériennes
- itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole ou fluconazole : des médicaments destinés au traitement des infections fongiques
- cénobamate, phénobarbital, phénytoïne ou primidone : des médicaments destinés au traitement des crises épileptiques
- métamizole : un médicament destiné au traitement de la douleur
- ciclosporine, les immunomodulateurs biologiques ou d'autres inhibiteurs systémiques de Janus kinase : des médicaments qui affectent votre système immunitaire.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Contraception chez les femmes
Si vous êtes en âge de procréer, utilisez une contraception efficace pendant le traitement par Povofortay et pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose. Votre médecin peut vous conseiller sur les méthodes de contraception adaptées.

Grossesse
N'utilisez pas Povofortay si vous êtes enceinte, car cela pourrait nuire à l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être pendant le traitement, veuillez le signaler à votre médecin immédiatement.

Allaitement
N'utilisez pas Povofortay pendant l'allaitement, car on ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel ou affecte les bébés allaités.

Fertilité
L'effet du povorcitinib sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. Les études chez l'animal suggèrent que Povofortay peut entraîner une baisse passagère de la fertilité chez la femme en âge de procréer. Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Povofortay ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Povofortay contient du sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Povofortay ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée
La dose recommandée de Povofortay est de 45 mg ou 75 mg une fois par jour. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient, en fonction de votre maladie et de vos antécédents médicaux. Selon votre réponse, d'autres ajustements de la dose pourront être recommandés par votre médecin.

Avalez le comprimé entier, avec ou sans nourriture. Ne pas écraser, découper ou mâcher le comprimé.

Votre médecin déterminera la durée du traitement par Povofortay.

Si votre maladie ne s'est pas améliorée après 12 semaines de traitement, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de Povofortay que vous n'auriez dû
Signalez-le à votre médecin dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Povofortay
- Prenez la dose oubliée dès que vous vous en apercevez, à condition que votre dose suivante soit prévue dans 12 heures ou plus.
- Si votre dose suivante est prévue dans moins de 12 heures, ne prenez pas la dose oubliée et prenez votre dose suivante le moment venu.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Povofortay
N'arrêtez pas de prendre Povofortay sans en parler à votre médecin au préalable. Si vous arrêtez le traitement, les symptômes de votre hidradénite suppurée pourraient revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, signalez-le à votre médecin :

Très fréquent (pouvant concerner plus de 1 personne sur 10)
- infections des voies aériennes supérieures (nez et gorge)
- acné

Fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 10)
- inflammation des follicules pileux (folliculite)
- infection des voies urinaires
- augmentation des lipides dans le sang (cholestérol) mise en évidence par des analyses de sang
- maux de tête
- augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase (CPK) (une enzyme libérée dans le sang lorsqu'un muscle est endommagé)

Peu fréquent (pouvant concerner jusqu'à 1 personne sur 100)
- zona (une éruption cutanée caractérisée par des cloques douloureuses sur une partie du corps)
- diminution des taux de globules blancs, mise en évidence par des analyses de sang
- diminution du taux de plaquettes, mise en évidence par des analyses de sang
- augmentation des enzymes hépatiques, mise en évidence par des analyses de sang (augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT)

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Povofortay ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Povofortay
La substance active est le povorcitinib.

Povofortay 45 mg comprimés
- Chaque comprimé contient du povorcitinib phosphate, équivalant à 45 mg de povorcitinib.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hypromellose et stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « Povofortay contient du sodium »)
  - Pelliculage : hypromellose (E464), copovidone (E1208), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), triglycérides à chaînes moyennes, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Povofortay 75 mg comprimés
- Chaque comprimé contient du povorcitinib phosphate, équivalant à 75 mg de povorcitinib.
- Les autres composants sont :
  - Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), hypromellose, stéarate de magnésium (voir rubrique 2 « Povofortay contient du sodium »)
  - Pelliculage : hypromellose (E464), copovidone (E1208), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), triglycérides à chaînes moyennes, bleu brillant FCF (E133) et oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Povofortay et contenu de l'emballage extérieur ?
Povofortay 45 mg comprimés pelliculés sont des comprimés ovales rose pâle à rose d'environ 16 mm sur 8 mm, portant l'inscription « INCY » d'un côté et « 45 » de l'autre.

Povofortay 75 mg comprimés pelliculés sont des comprimés ovales violet pâle à violet d'environ 16 mm sur 8 mm, portant l'inscription « INCY » d'un côté et « 75 » de l'autre.

Les comprimés se présentent dans des plaquettes en PVC-PCTFE/aluminium. Chaque boîte contient 28 ou 98 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.