PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete
Povofortay 75 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg povorcitiniba (u obliku povorcitinibfosfata).

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg povorcitiniba (u obliku povorcitinibfosfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete

Svjetloružičaste do ružičaste, ovalne tablete približnih dimenzija 16 mm × 8 mm, s utisnutom oznakom „INCY” na jednoj strani i „45” na drugoj strani.

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete

Svjetloljubičaste do ljubičaste, ovalne tablete približnih dimenzija 16 mm × 8 mm, s utisnutom oznakom „INCY” na jednoj strani i „75” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Povofortay je indiciran za liječenje aktivnog umjerenog do teškog gnojnog hidradenitisa (*acne inversa*) u odraslih bolesnika koji nisu postigli odgovarajući odgovor na terapiju anti-TNF lijekom ili ga ne podnose, odnosno u kojih je takva terapija kontraindicirana.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju gnojnog hidradenitisa.

Doziranje

Doza iznosi 45 mg ili 75 mg jedanput na dan, ovisno o individualnim karakteristikama bolesnika:

- Preporučuje se doza od 45 mg jedanput na dan u bolesnika s većim rizikom od venske tromboembolije (VTE), velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i malignih bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 75 mg jedanput na dan može biti prikladna za bolesnike s velikim opterećenjem bolešću koji nemaju povećan rizik od venske tromboembolije, velikih štetnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti (vidjeti dio 4.4).
- Doza od 75 mg jedanput na dan može biti prikladna i za bolesnike koji nisu postigli odgovarajući odgovor na dozu od 45 mg jedanput na dan.
- Treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu kojom se održava odgovor na liječenje.

U bolesnika u kojih nakon 12 tjedana liječenja nema dokaza o terapijskoj koristi treba razmotriti trajni prekid liječenja. Bolesnici s početnim djelomičnim odgovorom u 12. tjednu mogu naknadno postići poboljšanje nastavkom liječenja.

Ako je indicirano ponovno liječenje povorcitinibom, treba slijediti prethodno navedene smjernice o dozi i trajanju liječenja.

Početak liječenja
Liječenje povorcitinibom ne smije se započeti u bolesnika s brojem trombocita < 50×10^9/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) < $1 \times 10^3/mm^3$ ili vrijednošću hemoglobina < 8 g/dl (vidjeti dio 4.4).

Praćenje laboratorijskih vrijednosti

Smjernice za praćenje laboratorijskih vrijednosti te započinjanje ili prekid liječenja dostupne su u tablici 1.

Tablica 1: Laboratorijske pretrage i smjernice za praćenje

Laboratorijska pretraga	**Postupak**	**Smjernice za praćenje**
Kompletna krvna slika, uključujući broj trombocita, hemoglobin (Hb) i apsolutni broj neutrofila (ABN)	Liječenje treba prekinuti ako je broj trombocita < 50×10^9/l. Liječenje se može ponovno započeti kada se broj trombocita vrati iznad te vrijednosti.	Prije početka liječenja, a nakon toga u skladu s individualnim liječenjem bolesnika.
	Liječenje treba prekinuti ako je Hb < 8 g/dl. Liječenje se može ponovno započeti kada se Hb vrati iznad te vrijednosti.	
	Liječenje treba prekinuti ako je ABN < $1 \times 10^3/mm^3$. Liječenje se može ponovno započeti kada se broj neutrofila vrati iznad te vrijednosti.	
Lipidi	Bolesnike treba pratiti u skladu s kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju.	

Prekid liječenja
Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, liječenje treba prekinuti dok se infekcija ne stavi pod kontrolu (vidjeti dio 4.4).

U slučaju laboratorijskih abnormalnosti može biti potrebno prekinuti primjenu lijeka, kako je opisano u Tablici 1.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti dozu, treba ga uputiti da uzme dozu čim prije, osim ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati. U tom slučaju bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Nakon toga liječenje treba nastaviti u uobičajeno vrijeme prema propisanom rasporedu.

Interakcije
U bolesnika koji se kronično liječe snažnim sistemskim inhibitorima CYP3A4 preporučena je doza od 45 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena povorcitiniba i dugotrajna primjena snažnih sistemskih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Starije osobe
U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih preporučena doza iznosi 45 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem funkcije jetre najveća preporučena doza iznosi 45 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Nema relevantne primjene povorcitiniba u djece mlađe od 12 godina za liječenje gnojnog hidradenitisa.

Sigurnost i djelotvornost povorcitiniba u djece i adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Tablete treba progutati cijele te ih se ne smije lomiti, drobiti ni žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
Aktivne ozbiljne sistemske infekcije, uključujući aktivnu tuberkulozu (TBC) (vidjeti dio 4.4).
Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Povorcitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja u bolesnika: - u dobi od 65 godina i starijih; - s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (kao što je dugotrajno sadašnje ili prijašnje pušenje); - s čimbenicima rizika za razvoj malignih bolesti (npr. trenutačno prisutna maligna bolest ili anamneza maligne bolesti).

Ozbiljne infekcije

U bolesnika koji su primali povorcitinib prijavljene su infekcije, uključujući ozbiljne infekcije (vidjeti dio 4.8).

Budući da je općenito incidencija infekcija veća u starijih osoba i osoba sa šećernom bolešću, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika i bolesnika sa šećernom bolešću. U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih povorcitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja (vidjeti dio 4.2).

Liječenje povorcitinibom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnom, ozbiljnom infekcijom (vidjeti dio 4.3).

Prije započinjanja liječenja povorcitinibom potrebno je razmotriti rizike i koristi liječenja u bolesnika:
- s kroničnim ili ponavljajućim infekcijama
- koji su bili izloženi tuberkulozi (TBC)
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije
- koji su živjeli ili putovali u područja s endemskom tuberkulozom ili endemskim mikozama ili
- s postojećim stanjima koja mogu povećati sklonost infekcijama.

Bolesnike treba pomno pratiti zbog pojave znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja povorcitinibom. U bolesnika u kojeg se tijekom liječenja razvije nova infekcija potrebno je odmah provesti kompletnu dijagnostičku obradu i započeti odgovarajuće antimikrobno liječenje. Bolesnika treba pomno pratiti, a liječenje povorcitinibom prekinuti ako bolesnik ne reagira na standardno liječenje. Liječenje povorcitinibom može se nastaviti nakon što se infekcija stavi pod kontrolu.

Tuberkuloza
Prije početka liječenja povorcitinibom bolesnike treba testirati na tuberkulozu. Povorcitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s prethodno neliječenom latentnom tuberkulozom ili čimbenicima rizika za infekciju tuberkulozom, prije početka liječenja povorcitinibom treba razmotriti terapiju protiv tuberkuloze. Bolesnike treba pratiti zbog pojave znakova i simptoma tuberkuloze.

Reaktivacija virusnih infekcija
U kliničkim ispitivanjima prijavljena je reaktivacija virusnih infekcija, uključujući slučajeve reaktivacije herpesvirusa (npr. herpes zoster) (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, treba razmotriti prekid liječenja dok se epizoda ne povuče.

Prije početka liječenja povorcitinibom i tijekom liječenja treba provoditi probir na virusni hepatitis i praćenje reaktivacije u skladu s kliničkim smjernicama. Bolesnici s potvrđenom infekcijom virusom hepatitisa B ili C bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja povorcitiniba. Ako postoje dokazi reaktivacije, potrebno je konzultirati specijalista za bolesti jetre.

Maligne bolesti

U bolesnika koji primaju inhibitore JAK-a, uključujući povorcitinib, prijavljene su maligne bolesti.

U velikom randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u kojem je primjenjivan tofacitinib (drugi oralni inhibitor JAK-a) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, uz tofacitinib je zabilježena veća učestalost malignih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC), u usporedbi s inhibitorima čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

U bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači ili bolesnika s drugim čimbenicima rizika za razvoj malignih bolesti (npr. trenutačno prisutna maligna bolest ili anamneza maligne bolesti), povorcitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja.

Nemelanomski rak kože (NMSC)
U bolesnika liječenih povorcitinibom prijavljeni su nemelanomski rakovi kože. Preporučuje se periodični pregled kože u svih bolesnika, osobito u onih s povećanim rizikom od raka kože.

Venska tromboembolija (VTE)

U bolesnika koji primaju povorcitinib prijavljeni su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE).

U velikom randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u kojem je primjenjivan tofacitinib (drugi inhibitor JAK-a) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, uz tofacitinib je zabilježena veća učestalost VTE-a, uključujući DVT i PE, ovisna o dozi, u usporedbi s inhibitorima TNF-a.

U bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika ili čimbenicima rizika za razvoj malignih bolesti (vidjeti također dio 4.4 „Veliki štetni kardiovaskularni događaji" i „Maligne bolesti") povorcitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja.

U bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za VTE koji nisu kardiovaskularni čimbenici rizika ili čimbenici rizika za razvoj malignih bolesti, povorcitinib treba primjenjivati s oprezom. Čimbenici rizika za VTE koji nisu kardiovaskularni čimbenici rizika ili čimbenici rizika za razvoj malignih bolesti uključuju prethodnu VTE, velike kirurške zahvate, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonskog nadomjesnog liječenja te nasljedne poremećaje zgrušavanja krvi.

Bolesnike treba periodički ponovno procjenjivati tijekom liječenja povorcitinibom kako bi se utvrdile promjene rizika od VTE-a.

U bolesnika sa znakovima i simptomima VTE-a treba odmah provesti procjenu, a primjenu povorcitiniba trajno prekinuti u bolesnika u kojih se sumnja na VTE, neovisno o dozi.

Veliki štetni kardiovaskularni događaji (MACE)

U bolesnika koji uzimaju povorcitinib zabilježeni su slučajevi velikih štetnih kardiovaskularnih događaja.

U velikom randomiziranom ispitivanju s aktivnom kontrolom, u kojem je primjenjivan tofacitinib (drugi inhibitor JAK-a) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina i starijih s najmanje jednim dodatnim kardiovaskularnim čimbenikom rizika, uz tofacitinib je zabilježena veća učestalost velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, definiranih kao kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar, u usporedbi s inhibitorima TNF-a.

Stoga se u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, bolesnika koji su sadašnji ili bivši dugogodišnji pušači te bolesnika s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim

kardiovaskularnim čimbenicima rizika povorcitinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja.

Hematološke abnormalnosti

U kliničkim ispitivanjima povorcitiniba zabilježene su vrijednosti broja trombocita < 50×10^9/l, ABN-a < 1×10^3/mm^3 i hemoglobina < 8 g/dl. Liječenje se ne smije započeti ili ga treba privremeno prekinuti u bolesnika s brojem trombocita < 50×10^9/l, ABN-om < 1×10^3/mm^3 ili hemoglobinom < 8 g/dl (vidjeti dio 4.2). Kompletnu krvnu sliku treba pratiti prije početka liječenja, a nakon toga u skladu s individualnim liječenjem bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Lipidi

U bolesnika liječenih povorcitinibom zabilježeno je povećanje vrijednosti lipida u krvi ovisno o dozi u odnosu na placebo. Bolesnike s abnormalnim vrijednostima lipida treba dodatno pratiti i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama (vidjeti dio 4.2). Učinak povećanja vrijednosti lipida na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet nije utvrđen.

Cijepljenje

Nema dostupnih podataka o odgovoru na cijepljenje u bolesnika koji primaju povorcitinib. Primjenu živih, atenuiranih cjepiva treba izbjegavati tijekom liječenja i neposredno prije početka liječenja. Prije započinjanja liječenja ovim lijekom preporučuje se provjeriti i prema potrebi nadopuniti sva cijepljenja bolesnika, uključujući profilaktičko cijepljenje protiv herpes zostera, u skladu s važećim smjernicama o cijepljenju.

Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih

Uzimajući u obzir povećani rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja, malignih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrtnosti od svih uzroka u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, utvrđen u velikom randomiziranom ispitivanju tofacitiniba (drugog inhibitora JAK-a), povorcitinib se u tih bolesnika smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće zamjenske mogućnosti liječenja.

Imunosupresivni lijekovi

Istodobna primjena s biološkim imunomodulatorima, snažnim imunosupresivima kao što je ciklosporin ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK) nije ispitivana. Njihova istodobna primjena s povorcitinibom ne preporučuje se jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Kombinacija sa snažnim induktorima CYP3A4

Ne preporučuje se istodobna primjena povorcitiniba i dugotrajna primjena snažnih sistemskih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na farmakokinetiku povorcitiniba

Povorcitinib se primarno metabolizira putem CYP3A4. Stoga lijekovi koji snažno inhibiraju ili induciraju CYP3A4 mogu utjecati na izloženost povorcitinibu u plazmi.

Istodobna primjena sa snažnim sistemskim inhibitorima CYP3A4
Izloženost povorcitinibu povećava se pri istodobnoj primjeni snažnih sistemskih inhibitora CYP3A4 (kao što su klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol i vorikonazol). U kliničkom ispitivanju istodobna primjena povorcitiniba s itrakonazolom rezultirala je povećanjem $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba za 83 %, bez klinički značajnog utjecaja na C_{max} povorcitiniba. U bolesnika koji se kronično liječe snažnim sistemskim inhibitorima CYP3A4 preporučena je doza od 45 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena s umjerenim sistemskim inhibitorima CYP3A4
Izloženost povorcitinibu povećava se pri istodobnoj primjeni umjerenih sistemskih inhibitora CYP3A4 (kao što su eritromicin i flukonazol). Na temelju fiziološki utemeljenog farmakokinetičkog (engl. *physiologically based pharmacokinetic,* PBPK) modeliranja predviđa se da će ti inhibitori povećati $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba, bez klinički značajnog utjecaja na C_{max} povorcitiniba. U bolesnika koji primaju umjerene sistemske inhibitore CYP3A4 nije potrebna prilagodba doze povorcitiniba.

Istodobna primjena sa snažnim sistemskim induktorima CYP3A4
Izloženost povorcitinibu smanjuje se pri istodobnoj primjeni snažnih sistemskih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin i fenitoin), što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka povorcitiniba. U kliničkom ispitivanju istodobna primjena povorcitiniba s rifampicinom smanjila je C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba za približno 46 % odnosno 80 %. Ne preporučuje se istodobna primjena povorcitiniba i dugotrajna primjena snažnih sistemskih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s umjerenim sistemskim induktorima CYP3A4
Izloženost povorcitinibu može se smanjiti pri istodobnoj primjeni umjerenih sistemskih induktora CYP3A4 (kao što su cenobamat, metamizol, fenobarbital i primidon), što može dovesti do smanjenog terapijskog učinka povorcitiniba. PBPK modelom predviđeno je da je istodobna primjena povorcitiniba nakon višekratnih doza efavirenza (umjerenog induktora CYP3A4) rezultirala smanjenjem C_{max} i AUC povorcitiniba za približno 15 % odnosno 58 %. Bolesnike treba pratiti zbog promjena aktivnosti bolesti ako se povorcitinib primjenjuje istodobno s umjerenim sistemskim induktorima CYP3A4.

Mogućnost utjecaja povorcitiniba na farmakokinetiku drugih lijekova

Povorcitinib nije uzrokovao klinički značajne promjene izloženosti oralnim kontraceptivima (npr. levonorgestrelu i etinilestradiolu), supstratima efluksnog prijenosnika BCRP-a (npr. rosuvastatinu) ni supstratima bubrežnih prijenosnika OCT2/MATE1/MATE2-K (npr. metforminu).

In vitro, povorcitinib je inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena digoksina (osjetljivog supstrata P-gp-a) s jednom dozom povorcitiniba od 75 mg povećala je AUC_{0-t} i C_{max} digoksina za približno 26 % odnosno 38 %, u usporedbi s primjenom samog digoksina. Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni povorcitiniba i digoksina. Učinak povorcitiniba na farmakokinetiku drugih supstrata P-gp-a nije procijenjen. Potreban je oprez jer se koncentracije supstrata P-gp-a s uskim terapijskim indeksom, kao što je dabigatran, mogu povećati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja povorcitinibom i najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze.

Ne preporučuje se koristiti lijek Povofortay u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Dostupna je ograničena količina podataka o primjeni povorcitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Lijek Povofortay je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se povorcitinib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju na to da tijekom dojenja može doći do izloženosti povorcitinibu (vidjeti dio 5.3). Rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Lijek Povofortay je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Učinak povorcitiniba na plodnost u ljudi nije ispitivan. U ispitivanjima na štakorima povorcitinib nije utjecao na plodnost mužjaka, ali je uzrokovao reverzibilne učinke na plodnost ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Povofortay ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su infekcije gornjih dišnih puteva (14,0 %) i akne (11,1 %).

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave povorcitiniba temelje se na iskustvima iz kliničkih ispitivanja (tablica 2). Učestalost nuspojava definirana je prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100).

Tablica 2: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo često	infekcije gornjih dišnih puteva[a]
	Često	folikulitis, infekcija urinarnog trakta
	Manje često	herpes zoster[b]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	hiperlipidemija[c]
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	akne[d]
Pretrage	Često	kreatin fosfokinaza u krvi povišena
	Manje često	alanin-aminotransferaza povišena > 3 × GGN[e], aspartat-aminotransferaza povišena > 3 × GGN[e]

[a] Uključuje infekciju gornjih dišnih puteva, virusnu infekciju gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, infekciju dišnih puteva i orofaringealnu bol.
[b] Uključuje herpes zoster i oftalmički zoster. Vidjeti u nastavku pod „*Infekcije*".
[c] Uključuje hiperlipidemiju, dislipidemiju i hiperkolesterolemiju.
[d] Uključuje akne, akneiformni dermatitis i cistične akne.
[e] Uključuje promjene otkrivene tijekom laboratorijskog praćenja.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, infekcije su prijavljene u 28,2 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg, u 35 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 75 mg te u 24,9 % bolesnika koji su primali placebo. Većina infekcija nije bila ozbiljna, bile su blagog do umjerenog intenziteta i nisu dovele do trajnog prekida liječenja povorcitinibom. Incidencija bolesnika koji su prijavili nuspojave povezane s infekcijama u skupinama koje su primale 45 mg i 75 mg u usporedbi s placebom bila je: infekcije gornjih dišnih puteva (13,3 % i 14,7 % naspram 10,1 %), folikulitis (1,2 % i 3,7 % naspram 1 %), infekcija urinarnog trakta (3,4 % i 2,2 % naspram 1,5 %) i herpes zoster (0,5 % i 0,7 % naspram 0 %). Tijekom ukupnog razdoblja liječenja, u trajanju do 54 tjedna, infekcije su prijavljene u 49,2 % bolesnika (65,2 na 100 bolesnik-godina) liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg i u 55,1 % bolesnika (71,9 na 100 bolesnik-godina) liječenih povorcitinibom u dozi od 75 mg.

U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2) većina slučajeva herpes zostera zahvaćala je jedan dermatom te nisu bili ozbiljni, bili su blagog do umjerenog intenziteta i nisu doveli do prekida liječenja povorcitinibom. U razdoblju do 12 tjedana stopa incidencije herpes zostera u bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg iznosila je 2,2 na 100 bolesnik-godina, u bolesnika liječenih dozom od 75 mg 3,3 na 100 bolesnik-godina, a u bolesnika koji su primali placebo 0 na 100 bolesnik-godina. Tijekom ukupnog razdoblja liječenja, u trajanju do 54 tjedna, stopa incidencije herpes zostera u bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg iznosila je 2,5 na 100 bolesnik-godina, a u bolesnika liječenih dozom od 75 mg 2,6 na 100 bolesnik-godina.

U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u razdoblju do 12 tjedana, stopa incidencije ozbiljnih infekcija iznosila je 0 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg, 2,2 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih dozom od 75 mg te 6,6 na 100 bolesnik-godina u bolesnika koji su primali placebo. Tijekom ukupnog razdoblja liječenja, u trajanju do 54 tjedna, stopa incidencije ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg iznosila je 1,1 na 100 bolesnik-godina, a u bolesnika liječenih dozom od 75 mg 2,6 na 100 bolesnik-godina.

Povećanje vrijednosti CPK-a
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, kreatin fosfokinaza u krvi povišena (engl. *creatine phosphokinase*, CPK) prijavljena je u 3,2 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 45 mg, 2,7 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 75 mg i 0,7 % bolesnika koji su primali placebo. Većina povećanja bila je prolazna i nijedno nije dovelo do prekida liječenja.

Povećanje vrijednosti lipida
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, zabilježeno je povećanje koncentracija kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-c), ukupnog kolesterola i kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL-c) ovisno o dozi u odnosu na placebo. Povećanja su opažena unutar 6 tjedana i nakon toga ostala stabilna, sve do 54. tjedna. U bolesnika liječenih povorcitinibom nije bilo značajne promjene omjera HDL/LDL ni koncentracije triglicerida u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Događaji povezani s hiperlipidemijom pojavili su se u 2,7 % bolesnika izloženih povorcitinibu u dozi od 45 mg, 2,0 % bolesnika izloženih dozi od 75 mg i 2,2 % bolesnika koji su primali placebo te nijedan od njih nije doveo do trajnog prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Neutropenija
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, neutropenija se pojavila u 0,2 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 75 mg te u 0,0 % bolesnika liječenih dozom od 45 mg ili bolesnika koji su primali placebo. Promjene broja neutrofila ovisne o dozi bile su prolazne i opažene unutar 3 tjedna, nakon čega se broj neutrofila vratio prema početnim vrijednostima unatoč nastavku liječenja. Nije utvrđena jasna povezanost između neutropenije i pojave ozbiljnih infekcija.

Trombocitopenija
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, trombocitopenija se pojavila u 1,0 % bolesnika liječenih povorcitinibom u dozi od 75 mg te u 0,0 % bolesnika liječenih dozom od 45 mg ili bolesnika koji su primali placebo. Promjene broja trombocita ovisne o dozi bile su prolazne i opažene unutar 3 tjedna, nakon čega se broj trombocita vratio prema početnim vrijednostima unatoč nastavku liječenja.

Povišene vrijednosti transaminaza
U placebom kontroliranim ispitivanjima (STOP-HS1 i STOP-HS2), u trajanju do 12 tjedana, povišene vrijednosti ALT-a (> 3 × GGN) pojavile su se u 0,7 % bolesnika liječenih dozom od 75 mg, 0,2 % bolesnika liječenih dozom od 45 mg te 0,0 % bolesnika koji su primali placebo. Povišene vrijednosti AST-a (> 3 × GGN) pojavile su se u 0,5 % bolesnika liječenih dozom od 75 mg ili 45 mg te u 0,2 % bolesnika koji su primali placebo. Većina povišenja bila je prolazna.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Povorcitinib je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan u pojedinačnim peroralnim dozama do 450 mg jedanput na dan (6 puta većoj od preporučene doze za ljude od 75 mg jedanput na dan) te u višekratnim peroralnim dozama do 120 mg jedanput na dan tijekom 10 dana. Nuspojave su bile usporedive s onima opaženima pri nižim dozama te nisu utvrđene specifične toksičnosti. Farmakokinetički podaci u zdravih odraslih ispitanika upućuju na to da se očekuje eliminacija više od 90 % primijenjene doze do 450 mg nakon 5 dana.

U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti bolesnika zbog pojave znakova i simptoma nuspojava (vidjeti dio 4.8) te odmah započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori Janus kinaze (JAK), ATK oznaka: nije još dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Povorcitinib je inhibitor Janus kinaze (JAK) 1. JAK1 je član obitelji unutarstaničnih enzima JAK, koja također uključuje JAK2, JAK3 i tirozin kinazu 2 (TYK2). JAK-ovi prenose signale koji nastaju interakcijom citokina ili receptora čimbenika rasta na staničnoj membrani. U signalnom putu JAK-ovi fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *signal transducer and activator of transcription*, STAT), koji moduliraju ekspresiju gena. To utječe na stanične procese funkcije imunosnih stanica i hematopoeze, ovisno o specifičnim izooblicima JAK-a koji sudjeluju u procesu. Povorcitinib modulira signalni put JAK1 sprječavajući fosforilaciju i aktivaciju povezanih STAT-ova.
Inhibicijom aktivacije imunosnih stanica citokinima ovisnima o JAK1 (kao što su IL-6, IL-2 i IL-22), povorcitinib smanjuje kožnu i sistemsku upalu povezanu s gnojnim hidradenitisom.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija fosforilacije STAT3 inducirane IL-6
U zdravih dobrovoljaca peroralna primjena povorcitiniba rezultirala je o dozi ovisnom inhibicijom pSTAT3 induciranog IL-6, farmakodinamičkog pokazatelja signalizacije JAK1. Maksimalna inhibicija opažena je između 1 i 6 sati nakon primjene.

C-reaktivni protein visoke osjetljivosti (engl. *High-sensitivity C-reactive protein,* hsCRP*)*
Smanjenje serumske koncentracije hsCRP-a u odnosu na početnu vrijednost, upalnog markera koji se primarno inducira signalizacijom IL-6 putem JAK1 puta, opaženo je uz povorcitinib već pri prvom posjetu u sklopu ispitivanja (3. tjedan).

Elektrofiziologija srca
Potencijal povorcitiniba za produljenje QT intervala procijenjen je u zdravih ispitanika koji su primili jednokratnu dozu od 450 mg povorcitiniba u opsežnom ispitivanju QT intervala s placebom i pozitivnom kontrolom. Nije opažen klinički značajan učinak na QTc interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost povorcitiniba procijenjene su u 1227 odraslih bolesnika s umjerenim do teškim gnojnim hidradenitisom (*hidradenitis suppurativa* (HS)) u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3, STOP-HS1 i STOP-HS2. Bolesnici su imali dijagnozu HS-a (stadij II ili III prema Hurleyju) najmanje 3 mjeseca te su na početku ispitivanja morali imati najmanje 5 upalnih lezija (tj. zbroj apscesa i upalnih čvorova) koje su zahvaćale najmanje 2 anatomska područja. Bolesnici su u anamnezi imali neodgovarajući odgovor na liječenje u trajanju od 3 mjeseca ili dulje s jednom ili više konvencionalnih sistemskih terapija (oralnim antibiotikom ili biološkim lijekom) za HS ili nisu podnosili konvencionalnu sistemsku terapiju za HS odnosno imali su kontraindikaciju za takvu terapiju. Svi su bolesnici prethodno primali sistemsko liječenje. Od njih je 96 % prethodno primalo terapiju peroralnim antibioticima, a 37 % prethodno je primalo biološku terapiju (pretežno adalimumab). Ukupno 330 bolesnika činilo je objedinjenu populaciju nakon liječenja anti-TNF-om, definiranu kao bolesnici s neodgovarajućim odgovorom u anamnezi na liječenje u trajanju od 3 mjeseca ili dulje s jednim ili više bioloških lijekova protiv TNF-a za HS ili bolesnici koji nisu podnosili biološki lijek protiv TNF-a za HS odnosno imali su kontraindikaciju za takav lijek.

U ispitivanjima STOP-HS1 i STOP-HS2 bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 u skupine koje su primale povorcitinib 45 mg jedanput na dan, povorcitinib 75 mg jedanput na dan tijekom 54 tjedna ili placebo jedanput na dan do 12. tjedna, nakon čega su primali povorcitinib 45 mg jedanput na dan ili povorcitinib 75 mg jedanput na dan do 54. tjedna. Kako bi se procijenila primjena povorcitiniba kao monoterapije, tijekom placebom kontroliranog razdoblja nije bila dopuštena istodobna primjena sistemskih antibiotika za HS, osim u slučaju primjene spasonosne terapije (uračunate kao bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje).

Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli klinički odgovor na gnojni hidradenitis 50 (engl. *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50*, HiSCR50), tj. smanjenje od najmanje 50 % ukupnog broja apscesa i upalnih čvorova bez povećanja broja apscesa ili drenirajućih kanala u odnosu na početnu vrijednost. Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli HiSCR75, udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli NRS30 za bol kože među bolesnicima s početnom vrijednošću na numeričkoj ljestvici za procjenu boli kože (engl. *numerical rating scale*, NRS) ≥ 3 te udio bolesnika s pogoršanjem bolesti do 12. tjedna.

Unaprijed planirane analize pružaju podatke za navedenu populaciju bolesnika nakon liječenja anti-TNF lijekovima. U ispitivanju STOP-HS1 sudjelovalo je 608 bolesnika, a u ispitivanju STOP-HS2 619 bolesnika, od kojih je 154 bolesnika (25,3 %) odnosno 176 bolesnika (28,4 %), pripadalo populaciji nakon liječenja anti-TNF-om. Početne karakteristike te skupine bile su ujednačene u oba ispitivanja i odražavale su populaciju s umjerenim do teškim HS-om. U objedinjenoj populaciji nakon liječenja anti-TNF-om, najčešće primjenjivani prethodni biološki lijek bio je

adalimumab, a 87,6 % bolesnika prethodno je primalo terapiju peroralnim antibioticima. Prosječno trajanje bolesti u bolesnika iznosilo je 12,3 godine. Udio bolesnika u stadiju II i stadiju III prema Hurleyju iznosio je 52 % (48,7 % u ispitivanju STOP-HS1 i 55,1 % u ispitivanju STOP-HS2) odnosno 48 % (51,3 % u ispitivanju STOP-HS1 i 44,9 % u ispitivanju STOP-HS2). Prosječan broj apscesa i upalnih čvorova iznosio je 14,4, a prosječan broj drenirajućih kanala 3,7. Prosječna vrijednost NRS-a za bol kože iznosila je 6,0. Od svih bolesnika 63 % bile su žene, a prosječna dob svih bolesnika iznosila je 38,6 godina. Od svih bolesnika 73 % bili su bijelci, a 14 % crnci ili Afroamerikanci. Većina bolesnika bili su sadašnji (45,5 %) ili bivši (17,9 %) pušači te su imali ITM ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Klinički odgovor u populaciji nakon liječenja anti-TNF-om
Liječenje povorcitinibom rezultiralo je poboljšanjem aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 12. tjednu (tablica 3). U objedinjenoj populaciji nakon liječenja anti-TNF-om udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli HiSCR50 bio je veći u skupinama koje su primale povorcitinib u dozama od 45 mg i 75 mg nego u skupini koja je primala placebo (tablica 3). Klinički odgovori održali su se do 54. tjedna.

Tablica 3: Odgovor u ispitivanjima STOP-HS1 i STOP-HS2 u 12. tjednu (ITT (intention to treat) populacija nakon liječenja anti-TNF-om)

	Objedinjeni podaci (STOP-HS1 i STOP-HS2)		
	Placebo jedanput na dan (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg jedanput na dan (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg jedanput na dan (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Razlika u stopi odgovora (95 % CI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Razlika u stopi odgovora (95 % CI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Bol kože NRS30[d,f], n (%) Razlika u stopi odgovora (95 % CI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6; 19,9)
Pogoršanje bolesti[e,f], n (%) Razlika u stopi odgovora (95 % CI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) −15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) −18,9 (−31,4; −6,3)

[a] HiSCR50 definiran je kao smanjenje broja apscesa i upalnih čvorova u odnosu na početnu vrijednost od najmanje 50 %, bez povećanja broja apscesa ili drenirajućih kanala.
[b] Nominalni 95 %-tni intervali pouzdanosti (CI).
[c] HiSCR75 definiran je kao smanjenje broja apscesa i upalnih čvorova u odnosu na početnu vrijednost od najmanje 75 %, bez povećanja broja apscesa ili drenirajućih kanala.
[d] Mjere ishoda povezane s boli kože procjenjivale su se u bolesnika u ispitivanju s početnom vrijednošću NRS-a za bol kože ≥ 3. NRS30 za bol kože definiran je kao smanjenje rezultata na numeričkoj ljestvici za procjenu boli kože (NRS) od najmanje 30 % i najmanje 1 jedinice u odnosu na početnu vrijednost. Za objedinjene podatke ispitivanja STOP-HS1 i STOP-HS2: N = 80 za placebo, N = 102 za povorcitinib 45 mg jedanput na dan i N = 100 za 75 mg jedanput na dan.
[e] Pogoršanje bolesti definirano je kao povećanje ukupnog broja apscesa i upalnih čvorova u odnosu na početnu vrijednost od najmanje 25 % i povećanje ukupnog broja apscesa i upalnih čvorova u odnosu na početnu vrijednost za najmanje 2; podaci predstavljaju udio bolesnika u kojih se tijekom 12 tjedana pojavilo pogoršanje bolesti.
[f] Bolesnici koji su iz bilo kojeg razloga prekinuli liječenje ili su do 12. tjedna primili sistemske antibiotike za HS ili druge zabranjene lijekove smatrani su bolesnicima koji nisu odgovorili na liječenje odnosno u kojih je došlo do pogoršanja bolesti.

Klinički odgovor u ukupnoj ITT populaciji
Primarna mjera ishoda (HiSCR50 u 12. tjednu) u ukupnoj ITT populaciji bila je statistički značajna u oba ispitivanja, STOP-HS1 i STOP-HS2, i za obje doze povorcitiniba (45 mg i 75 mg).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Povofortay u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HS-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene jedne ili više doza, povorcitinib se apsorbira uz medijan vrijednosti T_{max} od 2 do 4 sata. Koncentracije povorcitiniba u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 9 dana, uz akumulacijski omjer od 2,2 do 2,6 puta. Istodobna primjena povorcitiniba s obrokom bogatim mastima nije imala klinički značajan učinak na izloženost povorcitinibu pri dozama od 45 mg ili 75 mg (povećanje $AUC_{0-\infty}$ za 8 % do 14 % i C_{max} za 6 % do 13 %). U kliničkim ispitivanjima povorcitinib se primjenjivao neovisno o obrocima. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, farmakokinetika povorcitiniba bila je linearna u ispitivanom rasponu doza (6 mg do 225 mg).

Koncentracije lijeka u koži
U zdravih ispitanika, nakon peroralne primjene povorcitiniba u dozi od 75 mg jedanput na dan, koncentracije lijeka u kožnom tkivu i plazmi bile su slične najmanje 7 dana (168 sati) nakon posljednje doze.

Distribucija

Povorcitinib se u velikoj mjeri veže na proteine plazme, pri čemu nevezana frakcija u ljudi *ex vivo* iznosi 6,4 %. Povorcitinib se ograničeno raspodjeljuje u krvne stanice, pri čemu omjer ukupne radioaktivnosti u krvi i plazmi iznosi od 0,656 do 0,887. Povorcitinib se u velikoj mjeri veže na proteine kože, pri čemu nevezana frakcija u homogenatu ljudske kože stanjenog sloja (epidermis i dermis) dobivene dermatomom iznosi 4,2 %. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni prividni volumen distribucije (Vd/F) u bolesnika s HS-om iznosio je 285,9 l.

Biotransformacija

Rezultati fenotipizacije CYP-a i profiliranja metabolita *in vitro* pokazali su da se povorcitinib uglavnom metabolizira putem CYP3A4, uz manji doprinos UGT1A4 i UGT1A3. U ispitivanju s radioaktivno obilježenim povorcitinibom u ljudi, nepromijenjeni povorcitinib činio je 69,3 % ukupne radioaktivnosti u plazmi, dok je jedini glavni metabolit (M12, produkt N-glukuronidacije dimetilpirazolnog dijela molekule) činio 25,9 % ukupne cirkulirajuće radioaktivnosti. Farmakološka aktivnost povorcitiniba pripisuje se izvornoj molekuli. Za povorcitinib nisu utvrđeni aktivni metaboliti.

Eliminacija

Nakon jednokratne peroralne primjene [^{14}C]-povorcitiniba, radioaktivnost se uglavnom izlučivala fecesom (59,2 %), a u manjoj mjeri mokraćom (30,6 %). Nepromijenjeni povorcitinib bio je najzastupljeniji analit otkriven u ljudskim izlučevinama (7,1 % u mokraći i 29,1 % u fecesu), dok je najzastupljeniji metabolit (M3, produkt hidroksilacije dimetilbipirazolnog dijela molekule) činio 12 % primijenjene doze. Prosječno terminalno poluvrijeme eliminacije povorcitiniba kretalo se od 27 do 35 sati.

Posebne populacije

Tjelesna masa, dob, spol i etnička pripadnost
Tjelesna masa, dob, spol, rasa i etnička pripadnost nisu imali klinički značajan učinak na izloženost povorcitinibu.

Oštećenje funkcije bubrega
C_{max} povorcitiniba bio je 21 % niži, dok je AUC bio 20 % viši u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije 15 do 29 ml/min/1,73 m^2) u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom, pri čemu je eGFR izračunat primjenom formule za promjenu prehrane kod bubrežne bolesti (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Te se promjene izloženosti ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebna prilagodba doze u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije 15 do 89 ml/min/1,73 m^2).

U ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti C_{max} povorcitiniba bio je 36 % odnosno 31 % niži, a AUC 40 % odnosno 26 % niži prije odnosno nakon hemodijalize, u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Hemodijaliza nije utjecala na farmakokinetiku povorcitiniba. Te se promjene izloženosti ne smatraju klinički značajnima i nema sigurnosnog pitanja s obzirom na nešto nižu izloženost u plazmi.

Nije potrebna prilagodba doze u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti, uključujući one koji su na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre
AUC i C_{max} ukupnog ili nevezanog povorcitiniba u plazmi bili su slični u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. Nije potrebna prilagodba doze u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B).

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), C_{max} i AUC nevezanog povorcitiniba bili su približno 40 % odnosno 76 % viši u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Zbog povećane izloženosti nevezanom povorcitinibu, najveća preporučena doza u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre iznosi 45 mg na dan (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Opća toksičnost

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza opaženi su učinci na imunosni i hematopoetski sustav koji su pripisani farmakološkim svojstvima povorcitiniba (inhibicija JAK-a).

U jednomjesečnom ispitivanju toksičnosti u Sprague-Dawley štakora i tromjesečnom ispitivanju u Long-Evans štakora [pri izloženosti 40 puta većoj od AUC-a u ljudi pri najvećoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 75 mg], u dobi usporedivoj s dobi adolescenata u ljudi ≥ 12 godina, opažene su prolazne i reverzibilne mikroskopske promjene na kostima; pri sličnim dozama u tromjesečnim i šestomjesečnim ispitivanjima toksičnosti u štakora nisu opažene promjene na kostima (do 42 puta veća izloženost od AUC-a u ljudi pri MRHD-u od 75 mg). U toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza na psima (dob usporediva s adolescentima u dobi od ≥ 12 godina; do 9 puta veća izloženost ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg) nisu opaženi nalazi na kostima.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

U ispitivanjima plodnosti i ranog embrionalnog razvoja povorcitinib nije utjecao na plodnost ni spermatogenezu mužjaka štakora (izloženosti do 37 puta veće od izloženosti ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg). Povorcitinib je uzrokovao štetne učinke na plodnost ženki (smanjen indeks plodnosti, smanjen broj žutih tijela i mjesta implantacije te povećan gubitak prije i nakon implantacije). Ti su se učinci povukli nakon prestanka liječenja tijekom 3 tjedna. Nisu opaženi učinci na plodnost pri izloženostima jednakima 0,9 puta izloženosti ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja peroralna primjena povorcitiniba gravidnim štakorima i kunićima rezultirala je smanjenim preživljenjem embrija i fetusa (postimplantacijski gubitak) te smanjenom tjelesnom masom fetusa u obje vrste. U štakora je opažena povećana incidencija uobičajene koštane varijacije (rudimentarna 14. rebra). Ni u štakora ni u kunića nisu opažene fetalne malformacije izravno povezane s povorcitinibom. U kunića je zabilježena povećana incidencija česte kongenitalne malformacije (omfalokela), što se smatralo sekundarnom posljedicom učinka na fetalnu tjelesnu masu. Povorcitinib nije pokazao štetne učinke na embrio-fetalni razvoj pri izloženostima do 4,1 puta odnosno 4,9 puta većima od izloženosti ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg u štakora odnosno kunića.

U ispitivanju pre- i postnatalnog razvoja gravidnih štakora koji su primali visoku dozu (izloženost jednaka 16 puta većoj od izloženosti ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg) opaženi su znakovi distocije s produljenim okotom, dok su mladunci pri toj dozi imali manju tjelesnu masu i smanjeno postnatalno preživljenje. Ograničena uporaba prednjih i stražnjih udova, u skladu s nalazima pri nekropsiji koji su uključivali nepravilno okrenute šape i koštane varijacije u obliku savijenih ili deformiranih kostiju udova, dovela je do ranog prekida razvoja mladunčadi 21. dana nakon okota. Nije opažena toksičnost za majku ni razvojna toksičnost pri izloženostima jednakima 0,6 puta izloženosti ljudi prema AUC-u pri MRHD-u od 75 mg. Potvrđena je izloženost mladunaca povorcitinibu tijekom razdoblja laktacije. Prosječni omjer koncentracije povorcitiniba u plazmi mladunaca F1 i ženki F0, 2 sata nakon primjene doze 10. dana nakon okota, kretao se od 0,08 do 0,2.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrsta A)
hipromeloza
magnezijev stearat

Film-ovojnica

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon (E1208)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
trigliceridi, srednje duljine lanca
crveni željezov oksid (E172)
žuti željezov oksid (E172)

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon (E1208)
titanijev dioksid (E171)
makrogol (E1521)
trigliceridi, srednje duljine lanca
crveni željezov oksid (E172)
bojilo Brilliant Blue FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC-PCTFE/aluminijski blister koji sadrži 14 filmom obloženih tableta. Jedna kutija sadrži 28 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Povofortay u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se s nacionalnim nadležnim tijelom usuglasiti o sadržaju i obliku edukacijskog programa, uključujući komunikacijske kanale, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Cilj je programa povećati svijest zdravstvenih radnika i bolesnika o rizicima herpes zostera i drugih ozbiljnih i oportunističkih infekcija, embrio-fetalne toksičnosti nakon izloženosti lijeku *in utero* (rizik tijekom trudnoće), malignih bolesti, nemelanomskog raka kože, velikih štetnih kardiovaskularnih događaja i venske tromboembolije te o načinima upravljanja tim rizicima.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Povofortay stavlja u promet svi zdravstveni radnici te bolesnici/skrbnici za koje se očekuje da će

propisivati, izdavati ili primjenjivati Povofortay imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu odnosno da ga dobiju:

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba sadržavati:
• sažetak opisa svojstava lijeka
• vodič za zdravstvene radnike
• karticu za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Opći uvodni tekst kojim se ističe da vodič za zdravstvene radnike sadržava važne informacije za pomoć pri razgovoru s bolesnicima tijekom propisivanja povorcitiniba. Brošura također sadržava informacije o mjerama koje se mogu poduzeti kako bi se smanjio rizik od ključnih sigurnosnih aspekata primjene povorcitiniba.
- Informacije o indikaciji i doziranju kojima se dodatno naglašava u kojih se bolesnika povorcitinib treba primjenjivati.
- Informacije za zdravstvene radnike o tome kako bolesnicima objasniti važnost kartice za bolesnika.
- Primjena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.
    - Informacije kojima se naglašavaju rizici u tih bolesnika i primjena doze od 45 mg.

- *Rizik od embrio-fetalne toksičnosti nakon izloženosti lijeku in utero*
    - Informacije koje navode da su podaci o primjeni povorcitiniba u trudnica ograničeni.
    - Pojedinosti o tome kako smanjiti rizik izloženosti lijeku tijekom trudnoće u žena reproduktivne dobi, uzimajući u obzir sljedeće: povorcitinib je kontraindiciran tijekom trudnoće, ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i 4 tjedna nakon posljednje doze povorcitiniba te bolesnice treba uputiti da odmah obavijeste svog zdravstvenog radnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako se trudnoća potvrdi.

- *Rizik od herpes zostera*
    - Informacije o riziku od herpes zostera tijekom liječenja povorcitinibom.
    - Pojedinosti o tome kako bolesnicima objasniti na koje znakove/simptome infekcije trebaju obratiti pozornost kako bi mogli pravodobno potražiti liječničku pomoć.

- *Rizik od ozbiljnih i oportunističkih infekcija*
    - Informacije o riziku od infekcija tijekom liječenja povorcitinibom.
    - Navesti da se povorcitinib ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnim ozbiljnim sistemskim infekcijama.
    - Informacije o povećanom riziku od ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih.
    - Pojedinosti o tome kako smanjiti rizik od infekcije primjenom specifičnih kliničkih mjera (koje laboratorijske vrijednosti treba provjeriti prije početka primjene povorcitiniba, probir na tuberkulozu (TBC), cijepljenje bolesnika u skladu s lokalnim smjernicama te privremeni prekid primjene povorcitiniba ako se razvije infekcija).
    - Informacije o izbjegavanju primjene živih cjepiva prije početka i tijekom liječenja povorcitinibom.
    - Pojedinosti o tome kako bolesnicima objasniti na koje znakove/simptome infekcije trebaju obratiti pozornost kako bi mogli pravodobno potražiti liječničku pomoć.

- *Rizik od malignih bolesti i nemelanomskog raka kože*
    - Informacije o tome da se u bolesnika s visokim rizikom od malignih bolesti povorcitinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće druge

mogućnosti liječenja, uz primjere bolesnika koji mogu biti izloženi visokom riziku.
    - Naglasiti preporuku primjene najniže učinkovite doze (45 mg) u bolesnika s čimbenicima rizika.
    - Podsjetnik na potrebu redovitog pregleda kože u bolesnika.

- *Rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE)*
    - Informacije o tome da se u bolesnika s visokim rizikom od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja povorcitinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne odgovarajuće druge mogućnosti liječenja, uz primjere bolesnika koji mogu biti izloženi visokom riziku.
    - Naglasiti preporuku primjene najniže učinkovite doze (45 mg) u bolesnika s čimbenicima rizika.
    - Informacije da je potrebno pratiti vrijednosti lipida i postupati u skladu s kliničkim smjernicama.

- *Rizik od venske tromboembolije*
    - Primjeri čimbenika rizika koji bolesnika mogu izložiti povećanom riziku od venskog tromboembolijskog događaja (VTE, uključujući duboku vensku trombozu i plućnu emboliju) i kod kojih je potreban oprez pri primjeni povorcitiniba.
    - Potreban je oprez u bolesnika s visokim rizikom tijekom liječenja povorcitinibom.
    - Naglasiti preporuku primjene najniže učinkovite doze (45 mg) u bolesnika s čimbenicima rizika.
    - Informacije o tome da bolesnike treba periodički ponovno procijeniti radi utvrđivanja promjena u riziku od VTE-a.
    - Informacije o potrebi prekida primjene povorcitiniba, procjene stanja i odgovarajućeg liječenja VTE-a ako se pojave klinički znakovi duboke venske tromboze ili plućne embolije.

Paket informacija za bolesnika treba sadržavati:
• uputu o lijeku
• karticu za bolesnika

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne podatke:
- Kontaktne podatke liječnika koji propisuje Povofortay.
- Informaciju da bolesnik karticu treba uvijek nositi sa sobom i pokazati je svim zdravstvenim radnicima uključenima u njegovo liječenje (npr. liječnicima koji ne propisuju povorcitinib, zdravstvenim radnicima u hitnoj službi itd.).
- Informacije o lijeku Povofortay (tj. što je i za što se koristi).
- Rizik od infekcija:
    - Opis znakova/simptoma infekcija na koje bolesnik treba obratiti pozornost kako bi se mogao obratiti svom zdravstvenom radniku.
    - Informaciju za bolesnike i zdravstvene radnike o riziku povezanom s primjenom živih cjepiva neposredno prije i tijekom liječenja lijekom Povofortay, uz primjere živih cjepiva.
- Rizik od krvnih ugrušaka u venama ili plućima:
    - Opis znakova/simptoma krvnih ugrušaka u venama (duboka venska tromboza) ili plućima (plućna embolija) na koje bolesnik treba obratiti pozornost kako bi se odmah mogao obratiti zdravstvenom radniku.
- Rizik od srčanih bolesti:
    - Opis znakova/simptoma srčane bolesti na koje bolesnik treba obratiti pozornost kako bi se mogao obratiti zdravstvenom radniku.
- Podsjetnik na rizik od raka. Podsjetnik na rizik od raka kože, uz uputu da bolesnik obavijesti svog liječnika ako primijeti novu izraslinu na koži.

- Informacije o tome kako žene reproduktivne dobi mogu smanjiti rizik izloženosti lijeku tijekom trudnoće.
    - Povofortay je kontraindiciran tijekom trudnoće. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati primjenu učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i 4 tjedna nakon prestanka liječenja lijekom Povofortay te da odmah obavijeste svog zdravstvenog radnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako se potvrdi trudnoća.
        - Podsjetnik na primjenu kontracepcije, činjenicu da je Povofortay kontraindiciran tijekom trudnoće te uputu bolesnicama da obavijeste svog liječnika ako zatrudne tijekom uzimanja lijeka Povofortay.
- Informacije o potrebi praćenja laboratorijskih vrijednosti.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete
povorcitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg povorcitiniba (u obliku povorcitinibfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati tabletu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2067/001 28 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2067/002 98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

povofortay 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Povofortay 45 mg tablete
povorcitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Incyte (kao logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete
povorcitinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 75 mg povorcitiniba (u obliku povorcitinibfosfata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Nemojte lomiti, drobiti niti žvakati tabletu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/26/2067/003 28 filmom obloženih tableta
EU/1/26/2067/004 98 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

povofortay 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Povofortay 75 mg tablete
povorcitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Incyte (kao logotip)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Povofortay 45 mg filmom obložene tablete
Povofortay 75 mg filmom obložene tablete
povorcitinib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Povofortay i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Povofortay
3. Kako uzimati Povofortay
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Povofortay
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Povofortay i za što se koristi

Što je Povofortay
Povofortay sadrži djelatnu tvar povorcitinib, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori Janus kinaze i koji pomažu u smanjenju upale.

Povofortay se primjenjuje za liječenje bolesti gnojni hidradenitis, koja se ponekad naziva i *acne inversa*. Primjenjuje se u odraslih bolesnika u kojih se stanje nije dovoljno poboljšalo drugim lijekovima poznatima kao terapija anti-TNF-om ili koji ne mogu primati liječenje tim lijekovima.

Gnojni hidradenitis je dugotrajna upalna bolest kože koja uzrokuje bolne lezije, uključujući:
- čvoriće (kvržice)
- lokalizirane gnojne upale (čireve ispunjene tekućinom)
- kanale (kanale ispod kože koji nastaju kada se kvržice ili čirevi međusobno povežu), iz kojih može curiti tekućina (iscjedak), što može uzrokovati neugodan miris ili svrbež.

Najčešće zahvaća određena područja kože, kao što su područje ispod dojki, pazusi, unutarnja strana bedara, prepone i stražnjica. Na zahvaćenim područjima može nastati ožiljkasto tkivo.

Djelatna tvar u lijeku Povofortay, povorcitinib, djeluje tako da smanjuje aktivnost enzima (proteina) u tijelu koji se naziva „JAK1" (Janus kinaza 1), a koji sudjeluje u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tog enzima povorcitinib pomaže smanjiti lezije i bol uzrokovane gnojnim hidradenitisom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Povofortay

Nemojte uzimati Povofortay
- ako ste alergični na povorcitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu ozbiljnu infekciju, uključujući tuberkulozu
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Povofortay u sljedećim slučajevima:
- ako ste stariji od 65 godina. Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji mogu imati povećan rizik od infekcija, srčanih problema, uključujući srčani udar, i nekih vrsta raka. Vaš će liječnik procijeniti je li Povofortay prikladan za Vas.
- ako imate infekciju ili često dobivate infekcije. Obavijestite svog liječnika ako imate simptome infekcije kao što su vrućica, rane koje se razlikuju od uobičajenih lezija gnojnog hidradenitisa, osjećaj neuobičajenog umora ili probleme sa zubima. Povofortay može smanjiti sposobnost Vašeg tijela da se bori protiv infekcija, pogoršati postojeću infekciju ili povećati mogućnost nastanka nove infekcije. Ako imate šećernu bolest ili ste u dobi od 65 godina ili stariji, možete imati povećan rizik od infekcija.
- ako imate ili ste imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s osobom koja ima tuberkulozu. Liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka liječenja lijekom Povofortay i može Vas ponovno testirati tijekom liječenja lijekom Povofortay. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Povofortay razvijete dugotrajan kašalj ili vrućicu, primijetite noćno znojenje i gubitak tjelesne težine jer to mogu biti znakovi tuberkuloze.
- ako ste imali infekciju herpesom zosterom, jer Povofortay može uzrokovati njezino ponovno pojavljivanje. Obavijestite svog liječnika ako dobijete bolan osip na koži s mjehurićima jer to mogu biti znakovi herpes zostera.
- ako imate ili ste imali hepatitis B ili C.
- ako ste se nedavno cijepili ili planirate cijepljenje. To je zato što se određena cjepiva, poznata kao živa cjepiva, ne preporučuju tijekom primjene lijeka Povofortay.
- ako imate ili ste ranije imali rak, ako pušite ili ste ranije pušili. Vaš će liječnik procijeniti je li Povofortay prikladan za Vas.
- u bolesnika koji uzimaju Povofortay opažen je nemelanomski rak kože. Liječnik može preporučiti redovite preglede kože tijekom liječenja lijekom Povofortay. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave nove kožne lezije ili se promijeni izgled postojećih lezija, obavijestite svog liječnika.
- ako imate ili ste imali srčane probleme. Vaš će liječnik procijeniti je li Povofortay prikladan za Vas.
- ako ste imali krvne ugruške u venama nogu (duboku vensku trombozu) ili plućima (plućnu emboliju) ili imate povećan rizik od njihova nastanka (na primjer, ako ste nedavno imali veliki kirurški zahvat, ako primjenjujete hormonsku kontracepciju ili hormonsko nadomjesno liječenje ili ako je kod Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđen poremećaj zgrušavanja krvi). Vaš će liječnik procijeniti je li Povofortay prikladan za Vas. Obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost noge ili crvenilo ili promjena boje kože noge ili ruke, bol u prsnom košu ili gornjem dijelu leđa, nedostatak zraka ili otežano disanje jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.

Krvne pretrage
Vaš će liječnik obaviti krvne pretrage prije ili tijekom liječenja lijekom Povofortay te po potrebi prilagoditi Vaše liječenje.

Djeca i adolescenti
Nemojte davati Povofortay djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer primjena lijeka u toj dobnoj skupini nije ispitana.

Drugi lijekovi i Povofortay
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je važno jer neki lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Povofortay ili povećati rizik od nuspojava. Posebno je važno obratiti se svom liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:
- klaritromicin, rifampicin ili eritromicin: lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol ili flukonazol: lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija
- cenobamat, fenobarbital, fenitoin ili primidon: lijekovi za liječenje epileptičkih napadaja
- metamizol: lijek za liječenje boli
- ciklosporin, biološki imunomodulatori ili drugi sistemski inhibitori Janus kinaze: lijekovi koji utječu na imunosni sustav.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija u žena
Ako možete zatrudnjeti, tijekom liječenja lijekom Povofortay i najmanje 4 tjedna nakon posljednje doze morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Vaš liječnik može Vas savjetovati o odgovarajućim metodama kontracepcije.

Trudnoća
Nemojte uzimati Povofortay ako ste trudni jer može naštetiti nerođenom djetetu. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili mislite da ste trudni tijekom liječenja.

Dojenje
Nemojte uzimati Povofortay tijekom dojenja jer nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko ni utječe li na dojenčad.

Plodnost
Učinak povorcitiniba na plodnost u ljudi nije ispitivan. Ispitivanja na životinjama ukazuju na to da Povofortay može uzrokovati privremene probleme s plodnošću u žena koje mogu zatrudnjeti. Taj se učinak povlači nakon prestanka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ne očekuje se da će Povofortay utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Povofortay sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Povofortay

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza
Preporučena doza lijeka Povofortay iznosi 45 mg ili 75 mg jedanput na dan. Vaš će liječnik odlučiti koja je doza odgovarajuća za Vas, ovisno o Vašem stanju i Vašoj povijesti bolesti. Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje, liječnik može preporučiti daljnju prilagodbu doze.

Tabletu progutajte cijelu, neovisno o obroku. Nemojte drobiti, rezati niti žvakati tabletu.

Vaš će liječnik odlučiti koliko dugo trebate uzimati Povofortay.

Ako se Vaše stanje nije poboljšalo nakon 12 tjedana liječenja, obratite se svom liječniku.

Ako uzmete više Povofortayja nego što ste trebali
Što prije se obratite svom liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Povofortay
- Propuštenu dozu uzmite čim se sjetite ako je do sljedeće doze preostalo 12 sati ili više.
- Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 12 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Povofortay
Nemojte prestati uzimati Povofortay bez prethodnog razgovora sa svojim liječnikom. Ako prekinete liječenje, simptomi gnojnog hidradenitisa mogu se ponovno pojaviti.

Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcije gornjeg dišnog sustava (nosa i grla)
- akne

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
- upala folikula dlake (folikulitis)
- infekcija mokraćnog sustava
- povišena razina masnoća u krvi (kolesterola), utvrđena krvnom pretragom
- glavobolja
- povišena razina kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi (enzima koji se oslobađa u krv kada dođe do oštećenja mišića)

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (bolan osip s mjehurićima na jednom dijelu tijela)
- smanjen broj bijelih krvnih stanica, utvrđen krvnom pretragom
- smanjen broj trombocita, utvrđen krvnom pretragom.
- povišene vrijednosti jetrenih enzima, utvrđene krvnim pretragama (povišene vrijednosti ALT-a i AST-a).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Povofortay

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Povofortay sadrži
Djelatna tvar je povorcitinib.

Povofortay 45 mg tablete
- Jedna tableta sadrži povorcitinibfosfat, u količini koja odgovara 45 mg povorcitiniba.
- Drugi sastojci su:
  - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), hipromeloza i magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „Povofortay sadrži natrij").
  - Film-ovojnica: hipromeloza (E464), kopovidon (E1208), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), trigliceridi, srednje duljine lanca, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172).

Povofortay 75 mg tablete
- Jedna tableta sadrži povorcitinibfosfat, u količini koja odgovara 75 mg povorcitiniba.
- Drugi sastojci su:
  - Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrsta A), hipromeloza i magnezijev stearat (pogledajte dio 2 „Povofortay sadrži natrij").
  - Film-ovojnica: hipromeloza (E464), kopovidon (E1208), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), trigliceridi, srednje duljine lanca, bojilo Brilliant Blue FCF (E133) i crveni željezov oksid (E172).

Kako Povofortay izgleda i sadržaj pakiranja
Povofortay 45 mg filmom obložene tablete su svjetloružičaste do ružičaste, ovalne tablete, približnih dimenzija 16 mm × 8 mm, s utisnutom oznakom „INCY" na jednoj strani i „45" na drugoj strani.

Povofortay 75 mg filmom obložene tablete su svjetloljubičaste do ljubičaste, ovalne tablete, približnih dimenzija 16 mm × 8 mm, s utisnutom oznakom „INCY" na jednoj strani i „75" na drugoj strani.

Tablete su pakirane u PVC-PCTFE/aluminijske blistere. Jedna kutija sadrži 28 ili 98 tableta.

Na tržištu ne moraju biti dostupne sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.