VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur
Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af povorcitinibi (sem fosfat).

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af povorcitinibi (sem fosfat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleik til bleik, sporöskjulaga tafla, um það bil 16 mm x 8 mm að stærð, merkt með „INCY“ á annarri hliðinni og „45“ á hinni hliðinni.

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósfjólublá til fjólublá, sporöskjulaga tafla, um það bil 16 mm x 8 mm að stærð, merkt með „INCY“ á annarri hliðinni og „75“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Povofortay er ætlað til meðferðar á virkri miðlungsalvarlegri til alvarlegri svitakirtlaígerð (acne inversa) hjá fullorðnum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við, eða sem þola ekki eða mega ekki nota and-TNF meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð svitakirtlaígerðar skal hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Skammturinn er 45 mg eða 75 mg einu sinni á sólarhring, með hliðsjón af einstaklingsbundnum eiginleikum sjúklings:

- 45 mg skammtur einu sinni á sólarhring er ráðlagður fyrir sjúklinga sem eru í aukinni hættu á að fá bláæðasegarek, alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar (MACE) og illkynja sjúkdóma (sjá kafla 4.4).
- 75 mg skammtur einu sinni á sólarhring getur hentað sjúklingum með mikla sjúkdómsbyrði sem eru ekki í aukinni hættu á að fá bláæðasegarek, MACE og illkynja sjúkdóma (sjá kafla 4.4).
- Einnig getur 75 mg skammtur einu sinni á sólarhring verið viðeigandi fyrir sjúklinga með ófullnægjandi svörun við 45 mg einu sinni á sólarhring.
- Nota skal minnsta virkan skammt til að viðhalda svörun.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt merki um ávinning af meðferð eftir 12 vikna meðferð. Hugsanlegt er að sjúklingar sem sýna hlutasvörun eftir 12 vikna meðferð sýni auknar framfarir ef meðferð er haldið áfram.

Ef ábending er um endurtekna meðferð með povorcitinibi skal fylgja ofangreindum leiðbeiningum um skammtastærð og meðferðarlengd.

Upphaf meðferðar
Ekki má hefja meðferð með povorcitinibi hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda < 50×10^9/l, heildarfjölda daufkyrninga (ANC) < 1×10^3/mm^3 eða hjá sjúklingum með blóðrauðagildi < 8 g/dl (sjá kafla 4.4).

Eftirlit á rannsóknarstofu

Leiðbeiningar um eftirlit á rannsóknarstofu, upphafsskammta og hlé á meðferð eru í töflu 1.

Tafla 1: Prófanir á rannsóknarstofu og leiðbeiningar um eftirlit

Prófanir á rannsóknarstofu	Aðgerð	Leiðbeiningar um eftirlit
Blóðhagur þ.m.t. blóðflagnafjöldi, blóðrauði (Hb), og heildarfjöldi daufkyrninga (ANC)	Gera skal hlé á meðferð ef blóðflagnafjöldi er < 50×10^9/l. Hefja má meðferð á ný þegar blóðflagnafjöldi fer aftur yfir þetta gildi.	Fyrir upphaf meðferðar og eftir það í samræmi við meðferðarþarfir hvers sjúklings.
	Gera skal hlé á meðferð ef blóðrauði er < 8 g/dl. Hefja má meðferð á ný þegar blóðrauði fer aftur yfir þetta gildi.	
	Gera skal hlé á meðferð ef heildarfjöldi daufkyrninga er < 1×10^3/mm^3. Hefja má meðferð á ný þegar fjöldi daufkyrninga fer aftur yfir þetta gildi.	
Blóðfitur	Fylgjast skal með blóðfituhækkun hjá sjúklingum í samræmi við klínískar leiðbeiningar.	

Hlé gert á meðferð
Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal gera hlé á meðferð þar til náðst hefur stjórn á sýkingunni (sjá kafla 4.4).

Hugsanlega þarf að gera hlé á meðferð til að ná stjórn á óeðlilegum blóðgildum, eins og lýst er í töflu 1.

Skammtar sem falla úr
Ef skammtur gleymist skal ráðleggja sjúklingum að taka hann eins fljótt og mögulegt er, nema minna en 12 klukkustundir séu fram að næsta skammti, en þá skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist. Að því loknu skal halda skömmtun áfram samkvæmt áætlun.

Milliverkanir
Fyrir sjúklinga sem fá langvarandi meðferð með öflugum altækum CYP3A4-hemlum er ráðlagður skammtur 45 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.5).

Notkun povorcitinibs samhliða langvarandi notkun öflugra altækra CYP3A4-örva er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ráðlagður skammtur fyrir sjúklinga 65 ára og eldri er 45 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar með talið sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A) eða meðalmikla (Child Pugh B) skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með alvarlega (Child-Pugh C) skerðingu á lifrarstarfsemi er ráðlagður hámarksskammtur 45 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.2).

Börn
Notkun povorcitinibs á ekki við hjá börnum yngri en 12 ára til meðferðar við svitakirtlaígerð.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun povorcitinibs hjá börnum og unglingum 12 ára til yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Töflurnar má taka með eða án matar. Töflurnar skal gleypa heilar og ekki má brjóta þær, mylja eða tyggja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
Virkar alvarlegar altækar sýkingar, þ.m.t. virkir berklar (sjá kafla 4.4).
Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aðeins skal nota povorcitinib hjá eftirfarandi sjúklingum ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg: - sjúklingar 65 ára og eldri; - sjúklingar með sögu um æðakalkandi hjarta- og æðasjúkdóma eða aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. sjúklingar sem reykja eða hafa reykt í langan tíma); - sjúklingar með áhættuþætti fyrir illkynja sjúkdómum (t.d. núverandi illkynja sjúkdómur eða saga um illkynja sjúkdóm).

Alvarlegar sýkingar

Greint hefur verið frá sýkingum, þ.m.t. alvarlegum sýkingum, hjá sjúklingum sem fá povorcitinib (sjá kafla 4.8).

Þar sem tíðni sýkinga er almennt hærri hjá öldruðum og sykursjúkum skal gæta varúðar við meðferð aldraðra og sjúklinga með sykursýki. Hjá sjúklingum 65 ára og eldri má aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg (sjá kafla 4.2).

Ekki má hefja meðferð með povorcitinibi hjá sjúklingum með virka, alvarlega sýkingu (sjá kafla 4.3).

Íhuga skal áhættu og ávinning meðferðar áður en meðferð með povorcitinibi er hafin hjá sjúklingum:

- með langvinnar eða endurteknar sýkingar
- sem hafa verið útsettir fyrir berklum
- með sögu um alvarlegar sýkingar eða tækifærissýkingar
- sem hafa búið eða ferðast á svæðum þar sem berklar eða sveppasýkingar eru landlægar; eða
- eru með undirliggjandi sjúkdóma sem geta gert þá viðkvæma fyrir sýkingum.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu meðan á meðferð með povorcitinibi stendur og eftir að henni lýkur. Sjúklingur sem fær nýja sýkingu meðan á meðferð stendur skal gangast undir skjót og ítarleg greiningarpróf og hefja skal viðeigandi sýklalyfjameðferð. Fylgjast skal vel með sjúklingnum og gera hlé á meðferð með povorcitinibi ef sjúklingur bregst ekki við hefðbundinni meðferð. Hefja má meðferð með povorcitinibi aftur þegar náðst hefur stjórn á sýkingunni.

Berklar
Skima skal fyrir berklum áður en meðferð með povorcitinibi er hafin. Sjúklingar með virka berkla mega ekki fá povorcitinib (sjá kafla 4.3). Íhuga skal berklalyfjameðferð áður en povorcitinib er gefið sjúklingum með sögu um dulda berkla án meðferðar, eða hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir berklasýkingu. Fylgjast skal með framkomu teikna og einkenna um berkla hjá sjúklingum.

Endurvirkjun veira
Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá tilvikum um endurvirkjun veiru, m.a. herpesveiru (t.d. ristill) (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingur fær ristil skal íhuga að gera hlé á meðferð þar til einkenni hafa gengið til baka.

Skima skal fyrir veirulifrarbólgu og fylgjast með endurvirkjun sýkingar í samræmi við klínískar leiðbeiningar áður en meðferð með povorcitinibi hefst og meðan á henni stendur. Sjúklingar með vísbendingar um lifrarbólgusýkingu af gerð B eða C voru útilokaðir frá rannsóknum á povorcitinibi. Ef vísbendingar eru um endurvirkjun skal leita ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

Illkynja sjúkdómar

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá JAK-hemla, þar með talið povorcitinib.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (öðrum JAK-hemli til inntöku) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma, kom fram hærri tíðni illkynja sjúkdóma, einkum lungnakrabbameins, eitilæxla og húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli (NMSC), við notkun tofacitinibs samanborið við TNF-hemla.

Hjá sjúklingum eldri en 65 ára, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi eða sjúklingum með aðra áhættuþætti illkynja sjúkdóma (t.d. núverandi illkynja sjúkdóm eða sögu um illkynja sjúkdóm) skal aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg.

Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli
Greint hefur verið frá tilvikum húðkrabbameins sem ekki er sortuæxli hjá sjúklingum sem fá meðferð með povorcitinibi. Mælt er með reglulegri húðskoðun fyrir alla sjúklinga, sérstaklega þá sem eru í aukinni hættu á að fá húðkrabbamein.

Bláæðasegarek

Greint hefur verið frá tilvikum djúpbláæðarstorku og lungnablóðreks hjá sjúklingum sem fá povorcitinib.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn á tofacitinibi (annar JAK-hemill) með virkum samanburði hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og að minnsta kosti einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdómum kom fram skammtaháð aukin tíðni bláæðasegareks, þar á meðal djúpbláæðarstorku og lungnablóðreks, með tofacitinibi samanborið við TNF-hemla.

Hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma (sjá einnig kafla 4.4 „Meiriháttar aukaverkanir á hjarta og æðar“ og „Illkynja sjúkdómar“) skal aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg.

Gæta skal varúðar við notkun povorcitinibs hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti bláæðasegareks aðra en áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma. Áhættuþættir bláæðasegareks aðrir en áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdómum eða illkynja sjúkdómum eru meðal annars fyrri saga um bláæðasegarek, sjúklingar sem fara í stóra skurðaðgerð, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferðar, og arfgeng storknunarröskun.

Endurmeta skal sjúklinga reglulega meðan á meðferð með povorcitinibi stendur til að meta breytingar á áhættuþáttum bláæðasegareks.

Meta skal sjúklinga með teikn og einkenni bláæðasegareks tafarlaust og hætta notkun povorcitinibs hjá sjúklingum með grun um bláæðasegarek, óháð skammti.

Alvarlegar aukaverkanir á hjarta og æðar (MACE)

Tilvik MACE hafa komið fram hjá sjúklingum sem fá povorcitinib.

Í stórri slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK-hemill) hjá sjúklingum 50 ára og eldri með iktsýki og a.m.k. einn viðbótaráhættuþátt fyrir hjarta- og æðasjúkdóma kom fram hærri tíðni MACE, skilgreind sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og heilaslag sem ekki leiddi til dauða, við notkun tofacitinibs samanborið við TNF-hemla.

Hjá sjúklingum 65 ára og eldri, sjúklingum sem reykja eða hafa reykt lengi og sjúklingum með sögu um æðakalkandi hjarta- og æðasjúkdóm eða aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, skal því aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg.

Óeðlileg blóðgildi

Greint var frá blóðflagnafjölda < 50 × 10^9/l, heildarfjölda daufkyrninga < 1× 10^3/mm^3 og blóðrauðagildum < 8 g/dl í klínískum rannsóknum á povorcitinibi. Ekki má hefja meðferð, eða gera skal hlé á meðferð, hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda < 50 × 10^9/l, heildarfjölda daufkyrninga < 1 × 10^3/mm^3 eða blóðrauðagildi < 8 g/dl (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með blóðhag áður en meðferð er hafin og eftir það í samræmi við meðferðarþarfir hvers sjúklings (sjá kafla 4.2).

Blóðfitur

Greint var frá skammtaháðum hækkunum á blóðfitum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með povorcitinibi samanborið við lyfleysu. Fylgjast skal áfram með sjúklingum með óeðlileg blóðfitugildi og veita meðferð í samræmi við klínískar leiðbeiningar (sjá kafla 4.2). Áhrif þessara blóðfituhækkana á tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af þeirra völdum hafa ekki verið staðfest.

Bólusetningar

Engar upplýsingar liggja fyrir um svörun við bólusetningu hjá sjúklingum sem fá povorcitinib. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna meðan á meðferð stendur eða skömmu fyrir meðferð. Áður en meðferð með þessu lyfi er hafin er mælt með því að sjúklingar hafi fengið allar bólusetningar, þ.m.t. fyrirbyggjandi bólusetningar gegn ristli, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um ónæmisaðgerðir.

Notkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri

Með tilliti til aukinnar hættu á MACE, illkynja sjúkdómum, alvarlegum sýkingum og dauðsföllum af öllum orsökum hjá sjúklingum 65 ára og eldri, eins og fram kom í stórri, slembiraðaðri rannsókn á tofacitinibi (öðrum JAK-hemli), skal aðeins nota povorcitinib hjá þessum sjúklingum ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg.

Ónæmisbælandi lyf

Samhliða notkun með ónæmistemprandi lífefnalyfjum, öflugum ónæmisbælandi lyfjum eins og cíklósporíni, eða öðrum JAK-hemlum hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er mælt með notkun þessara lyfja samhliða povorcitinibi þar sem ekki er hægt að útiloka áhættu á viðbótarónæmisbælingu.

Notkun samhliða öflugum CYP3A4-örvum

Notkun povorcitinibs samhliða langvarandi notkun öflugra altækra CYP3A4-örva er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf povorcitinibs

Povorcitinib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4. Því geta lyf sem hafa öflug hamlandi eða örvandi áhrif á CYP3A4 haft áhrif á plasmaútsetningu povorcitinibs.

Gjöf samhliða öflugum altækum CYP3A4-hemlum
Útsetning fyrir povorcitinibi eykst þegar það er gefið samhliða öflugum altækum CYP3A4-hemlum (svo sem klaritrómýsíni, ítrakónazóli, ketókónazóli, posakónazóli og vórikónazóli). Í klínískri rannsókn leiddi samhliða gjöf povorcitinibs og ítrakónazóls til 83 % aukningar á $AUC_{0-\infty}$, fyrir povorcitinib, án klínískt marktækra áhrifa á C_{max} povorcitinibs. Hjá sjúklingum sem fá langvarandi

meðferð með öflugum altækum CYP3A4-hemlum er ráðlagður skammtur 45 mg einu sinni á sólarhring (sjá kafla 4.2).

Gjöf samhliða meðalöflugum altækum CYP3A4-hemlum
Útsetning fyrir povorcitinibi eykst þegar það er gefið samhliða meðalöflugum altækum CYP3A4-hemlum (svo sem erýtrómýsíni og flúkónazóli). Með lífeðlisfræðilegum lyfjahvarfalíkönum (PBPK) má spá um að slíkir hemlar auki AUC povorcitinibs $_{0-\infty}$ án klínískt marktækra áhrifa á C_{max} povorcitinibs. Engin þörf er á skammtaaðlögun povorcitinibs hjá sjúklingum sem fá miðlungsöfluga altæka CYP3A4-hemla.

Gjöf samhliða öflugum altækum CYP3A4-örvum
Útsetning fyrir povorcitinibi minnkar þegar það er gefið samhliða öflugum altækum CYP3A4-örvum (svo sem rifampicíni og fenýtóíni) sem getur leitt til minnkaðra meðferðaráhrifa povorcitinibs. Í klínískri rannsókn minnkaði samhliða gjöf povorcitinibs og rifampicíns C_{max} povorcitinibs um u.þ.b. 46 % og $AUC_{0-\infty}$ um u.þ.b. 80 %. Notkun povorcitinibs samhliða langvarandi notkun öflugra altækra CYP3A4-örva er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Gjöf samhliða meðalöflugum altækum CYP3A4-örvum
Útsetning fyrir povorcitinibi getur minnkað þegar það er gefið samhliða meðalöflugum altækum CYP3A4-örvum (svo sem cenóbamati, metamízóli, fenóbarbitali og primídoni) sem getur leitt til minnkaðra meðferðaráhrifa povorcitinibs. Lyfjahvarfalíkan spáði fyrir um að samhliða gjöf povorcitinibs eftir endurtekna skammta af efavírenzi (miðlungsöflugum CYP3A4-örva) leiddi til um 15 % lækkunar á C_{max} og 58 % lækkunar á AUC fyrir povorcitinib. Ef povorcitinib er gefið samhliða meðalöflugum altækum CYP3A4-örva skal fylgjast með sjúklingum með tilliti til breytinga á sjúkdómsvirkni.

Hugsanleg áhrif povorcitinibs á lyfjahvörf annarra lyfja

Povorcitinib olli ekki klínískt marktækum breytingum á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku (t.d. levónorgestrel og etinýlestradíól) eða hvarfefnum útflæðisferjunnar BCRP (t.d. rósúvastatín) eða nýrnaflutningspróteinanna OCT2/MATE1/MATE2-K (t.d. metformín).

In vitro hamlar povorcitinib P-glýkópróteini (P-gp). Samhliða gjöf digoxíns (næmt P-gp hvarfefni) með stökum 75 mg skammti af povorcitinibi jók AUC_{0-t} og C_{max} digoxíns um u.þ.b. 26 % og 38 %, í sömu röð, samanborið við gjöf þess eingöngu. Gæta skal varúðar við samhliða notkun povorcitinibs og digoxíns. Áhrif povorcitinibs á lyfjahvörf annarra P-gp hvarfefna hafa ekki verið metin. Gæta skal varúðar þar sem gildi P-gp hvarfefna með þröngan lækningalegan stuðul, eins og dabigatrans, geta aukist.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með povorcitinibi stendur og í að minnsta kosti 4 vikur eftir að meðferð lýkur.

Povofortay er ekki ætlað til notkunar handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun povorcitinibs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki má nota Povofortay á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort povorcitinib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum gefa til kynna að útsetning fyrir povorcitinibi við mjólkurgjöf sé hugsanleg (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn. Konur með barn á brjósti mega ekki nota Povofortay (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Áhrif povorcitinibs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Í rannsóknum á rottum hafði povorcitinib engin áhrif á frjósemi hjá karldýrum en olli afturkræfum áhrifum á frjósemi hjá kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Povofortay hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru sýkingar í efri öndunarvegi (14,0 %) og þrymlabólur (11,1 %).

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir povorcitinibs eru byggðar á reynslu úr klínískum rannsóknum (tafla 2). Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10) og sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100).

Tafla 2: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi[a]
	Algengar	Hárslíðursbólga, Þvagfærasýking
	Sjaldgæfar	Ristill[b]
Blóð og eitlar	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, Blóðflagnafæð
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðfituhækkun[c]
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Þrymlabólur[d]
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Kreatínkínasagildi í blóði, hækkað
	Sjaldgæfar	Alanínamínótransferasahækkun >3 × ULN[e] Aspartatamínótransferasahækkun >3 × ULN[e]

[a] Felur í sér sýkingu í efri öndunarvegi, veirusýkingu í efri öndunarvegi, nefkoksbólgu, sýkingu í öndunarvegi og munnkoksverk.
[b] Felur í sér ristil og augnristil. Sjá hér fyrir neðan undir „*Sýkingar*“.
[c] Felur í sér blóðfituhækkun, blóðfitutruflun og kólesterólhækkun í blóði.
[d] Felur í sér þrymlabólur, örtulega húðbólgu og blöðruörtur.
[e] Felur í sér breytingar greindar við eftirlit á rannsóknarstofu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur var greint frá sýkingum hjá 28,2 % sjúklinga sem fengu meðferð með povorcitinibi 45 mg, 35 % sjúklinga sem fengu meðferð með povorcitinibi 75 mg og 24,9 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flestar sýkingarnar voru ekki alvarlegar, vægar eða miðlungsalvarlegar og leiddu ekki til þess að meðferð með povorcitinibi væri hætt. Hlutfall sýkingatengdra aukaverkana í hópunum sem fengu 45 mg og 75 mg samanborið við lyfleysu var: sýkingar í efri öndunarvegi (13,3 % og 14,7 % samanborið við 10,1 %), hárslíðursbólga (1,2 % og 3,7 % samanborið við 1 %), þvagfærasýking (3,4 % og 2,2 % samanborið við 1,5 %), ristill (0,5 % og 0,7 % samanborið við 0 %). Á heildarmeðferðartímabilinu, í allt að 54 vikur, var greint frá sýkingum hjá 49,2 % sjúklinga (65,2 fyrir hver 100 sjúklingaár) sem fengu meðferð með povorcitinibi 45 mg og 55,1 % sjúklinga (71,9 fyrir hver 100 sjúklingaár) sem fengu meðferð með povorcitinibi 75 mg.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) komu flest tilvik ristils einungis fram í stökum húðgeira, voru ekki alvarleg, væg eða miðlungsalvarleg og urðu ekki til þess að meðferð með povorcitinibi væri hætt. Í allt að 12 vikur var nýgengitíðni ristils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með povorcitinibi 45 mg 2,2 á hver 100 sjúklingaár, 3,3 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 75 mg og 0 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Á heildarmeðferðartímabilinu, í allt að 54 vikur, var nýgengitíðni ristils hjá sjúklingum sem fengu povorcitinib 45 mg 2,5 á hver 100 sjúklingaár og hjá sjúklingum sem fengu 75 mg 2,6 á hver 100 sjúklingaár.

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur var tíðni alvarlegra sýkinga 0 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með povorcitinibi 45 mg, 2,2 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 75 mg og 6,6 á hver 100 sjúklingaár hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Á heildarmeðferðartímabilinu, í allt að 54 vikur, var nýgengitíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með povorcitinibi 45 mg 1,1 á hver 100 sjúklingaár og hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 75 mg 2,6 á hver 100 sjúklingaár.

Hækkun á kreatínkínasa
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur var greint frá hækkun á kreatínkínasa í blóði hjá 3,2 % sjúklinga sem fengu povorcitinib 45 mg, 2,7 % sjúklinga sem fengu povorcitinib 75 mg og 0,7 % sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í flestum tilvikum var um skammvinna hækkun að ræða og ekkert tilvik leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Blóðfituhækkanir
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur kom fram skammtatengd hækkun á LDL-kólesteróli (LDL-c), heildarkólesteróli og HDL-kólesteróli (HDL-c) samanborið við lyfleysu. Hækkanir komu fram innan 6 vikna og héldust stöðugar eftir það til og með 54. viku. Engin marktæk breyting varð á hlutfalli HDL/LDL eða á gildum þríglýseríða hjá sjúklingum sem fengu povorcitinib samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilvik tengd fitudreyra komu fram hjá 2,7 % sjúklinga sem fengu povorcitinib 45 mg, 2,0 % sjúklinga sem fengu 75 mg og 2,2 % sjúklinga sem fengu lyfleysu, ekkert þessara tilvika leiddi til þess að hætta þurfti meðferð (sjá kafla 4.4).

Daufkyrningafæð
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur kom daufkyrningafæð fram hjá 0,2 % sjúklinga sem fengu 75 mg og hjá 0,0 % sjúklinga sem fengu 45 mg eða lyfleysu. Skammtatengdar breytingar á fjölda daufkyrninga voru skammvinnar og komu fram innan 3 vikna, en eftir það færðist fjöldi daufkyrninga aftur í átt að upphafsgildum þrátt fyrir áframhaldandi meðferð. Engin greinileg tengsl voru milli daufkyrningafæðar og þess að alvarlegar sýkingar kæmu fram.

Blóðflagnafæð
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur kom blóðflagnafæð fram hjá 1,0 % sjúklinga sem fengu 75 mg og hjá 0,0 % sjúklinga sem fengu 45 mg eða lyfleysu. Skammtatengdar breytingar á blóðflagnafjölda voru skammvinnar og komu fram innan 3 vikna, en eftir það færðist blóðflagnafjöldi aftur í átt að upphafsgildum þrátt fyrir áframhaldandi meðferð.

Transamínasahækkanir
Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu (STOP-HS1 og STOP-HS2) í allt að 12 vikur komu tilvik hækkaðra ALAT-gilda (>3 × ULN) fram hjá 0,7% sjúklinga sem fengu 75 mg, hjá 0,2% sjúklinga sem fengu 45 mg, og hjá 0,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hækkuð ASAT-gildi (>3 × ULN) komu fram hjá 0,5% sjúklinga sem fengu 75 mg eða 45 mg, og hjá 0,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Flest tilvik slíkra hækkana voru skammvinn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum var povorcitinib gefið í stökum skömmtum til inntöku allt að 450 mg einu sinni á sólarhring (6 sinnum ráðlagður skammtur fyrir menn, sem er 75 mg einu sinni á sólarhring) og endurteknum skömmtum til inntöku allt að 120 mg einu sinni á sólarhring í 10 daga. Aukaverkanir voru sambærilegar þeim sem komu fram við lægri skammta og ekki komu fram sértækar eiturverkanir. Upplýsingar um lyfjahvörf hjá heilbrigðum fullorðnum þátttakendum benda til þess að meira en 90 % af gefnum skammti allt að 450 mg hafi skilist út eftir 5 daga.

Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir (sjá kafla 4.8) og gripið strax til viðeigandi einkennameðferðar.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, JAK-hemlar, ATC-flokkur: liggur ekki fyrir

Verkunarháttur

Povorcitinib er Janus-kínasa (JAK) 1-hemill. JAK1, ásamt JAK2, JAK3 og týrósínkínasa 2 (TYK2) tilheyrir fjölskyldu JAK-innanfrumuensíma. JAK-ensím flytja boð sem verða til við samskipti milli frumuboða- eða vaxtarþáttaviðtaka á frumuhimnunni. JAK-ensím fosfóra og virkja boðmiðla og umritunarörva (e. signal transducers and activators of transcription, STATs) innan merkjaferlisins, sem hafa áhrif á genatjáningu. Þetta hefur áhrif á virkni ónæmisfrumna og blóðmyndun, eftir því hvaða tiltekna JAK-ísóform eiga í hlut. Povorcitinib temprar JAK1-merkjaferlið og kemur í veg fyrir fosfórun og virkjun tengdra boðmiðla og umritunarörva.
Með því að hamla virkjun ónæmisfrumna með JAK1-háðum cýtókínum (svo sem IL-6, IL-2, IL-22) dregur povorcitinib úr bólgu í húð og altækri bólgu sem tengist svitakirtlaígerð.

Lyfhrif

Hömlun STAT3-fosfórunar af völdum IL-6
Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi gjöf povorcitinibs til inntöku til skammtaháðrar hömlunar á pSTAT3 af völdum IL-6, sem er lyfhrifafræðilegt merki fyrir JAK1-merkjagjöf. Hámarkshömlun kom fram 1 til 6 klukkustundum eftir gjöf.

Mjög næmt C-viðbragðsnæmt prótín (hsCRP)
Lækkun hsCRP í sermi frá upphafsgildum, sem er bólguvísir sem er fyrst og fremst örvaður af IL-6 boðum í gegnum JAK1-ferlið, kom fram við notkun povorcitinibs strax í fyrstu rannsóknarheimsókninni (vika 3).

Raflífeðlisfræði hjartans
Hugsanleg lenging á QT-bili povorcitinibs var metin hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu stakan 450 mg skammt af povorcitinibi í ítarlegri QT-rannsókn með lyfleysu og jákvæðum samanburði. Engin klínískt marktæk áhrif komu fram á QTc-bil.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi povorcitinibs voru metin hjá 1.227 fullorðnum sjúklingum með miðlungs til alvarlega svitakirtlaígerð í tveimur 3. stigs fjölsetra, slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, STOP-HS1 og STOP-HS2. Sjúklingar höfðu verið greindir með svitakirtaígerð (Hurley-stig II eða III) í að minnsta kosti 3 mánuði og þurftu að hafa að minnsta kosti 5 bólguskemmdir (þ.e. fjöldi graftarkýla plús fjöldi bólguhnúða) í upphafi sem höfðu áhrif á að minnsta kosti 2 líffærafræðileg svæði. Sjúklingar höfðu sögu um ófullnægjandi svörun við 3 mánaða eða lengri meðferð við svitakirtlaígerð með einni eða fleiri hefðbundinni altækri meðferð (sýklalyfjum til inntöku eða lífefnalyfjum), eða höfðu sýnt merki um óþol við hefðbundinni altækri meðferð við svitakirtlaígerð eða frábending var til staðar fyrir slíkri meðferð. Allir sjúklingarnir höfðu áður fengið altæka meðferð; þar af höfðu 96 % áður fengið sýklalyfjameðferð til inntöku og 37 % höfðu áður fengið meðferð með lífefnalyfjum (aðallega adalímúmabi). Alls voru 330 sjúklingar í samsettu þýði eftir and-TNF-meðferð (post-anti-TNF population), skilgreint sem saga um ófullnægjandi svörun við 3 mánaða eða lengri meðferð með einu eða fleiri and-TNF-lífefnalyfi, eða höfðu sýnt merki um óþol við eða frábending var til staðar fyrir meðferð með and-TNF-lífefnalyfi vegna svitakirtlaígerðar.

Í STOP-HS1 og STOP-HS2 var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fá povorcitinib 45 mg einu sinni á sólarhring, povorcitinib 75 mg einu sinni á sólarhring í 54 vikur eða lyfleysu einu sinni á sólarhring fram að viku 12 og síðan povorcitinib 45 mg einu sinni á sólarhring eða povorcitinib 75 mg einu sinni á sólarhring fram að viku 54. Til að meta notkun povorcitinibs sem einlyfja meðferðar var samhliða notkun altækra sýklalyfja við svitakirtlaígerð ekki leyfð á samanburðartímabilinu með lyfleysu, nema sem björgunarmeðferð (skráð og reiknað sem sjúklingar sem svara ekki meðferð).

Aðalendapunkturinn í báðum rannsóknunum var það hlutfall sjúklinga sem náði HiSCR50 (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50) í viku 12, þ.e. að minnsta kosti 50 % fækkun á heildarfjölda graftarkýla og bólguhnúða án aukningar á fjölda graftarkýla eða drenganga miðað við upphafsgildi. Helstu aukaendapunktar voru hlutfall sjúklinga sem náðu HiSCR75 í viku 12, hlutfall sjúklinga sem náðu „Skin Pain NRS30“ (gildi fyrir sársauka í húð) í viku 12 meðal sjúklinga með NRS-gildi (numerical rating scale) ≥ 3 í upphafi, og hlutfall sjúklinga sem höfðu fundið fyrir sjúkdómsversnun (flare) fram að viku 12.

Með fyrirfram skipulögðum greiningum fást gögn um tilgreint þýði eftir gjöf and-TNF-lífefnalyfja (post-anti-TNF). Í STOP-HS1 var lagt mat á 608 sjúklinga og í STOP-HS2 var lagt mat á 619 sjúklinga, þar af mynduðu 154 sjúklingar (25,3 %) og 176 sjúklingar (28,4 %), talið í sömu röð, þýði eftir gjöf and-TNF-lyfja. Upphafseiginleikar þessa hóps voru samkvæmir í báðum rannsóknum og endurspegluðu þýði með miðlungsmikla eða alvarlega svitakirtlaígerð. Í samsettu þýði sjúklinga eftir gjöf and-TNF-lyfja var algengasta fyrri meðferð með lífefnalyfjum adalímúmab, og 87,6 % sjúklinganna höfðu áður fengið meðferð með sýklalyfjum til inntöku. Meðaltímalengd sjúkdóms hjá sjúklingum var 12,3 ár. Hlutfall sjúklinga á Hurley-stigi II og stigi III var 52 % (48,7 % í STOP-HS1

og 55,1 % í STOP-HS2) og 48 % (51,3 % í STOP-HS1 og 44,9 % í STOP-HS2), í sömu röð. Meðalfjöldi graftarkýla og bólguhnúða (AN) var 14,4 og meðalfjöldi drenganga var 3,7. Meðalgildi á Skin Pain NRS-kvarða var 6,0. 63 % sjúklinganna voru konur og meðalaldur allra sjúklinga var 38,6 ár. 73 % sjúklinganna voru hvítir og 14 % voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Flestir sjúklinganna reyktu (45,5 %) eða höfðu reykt (17,9 %) og voru með BMI ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Klínísk svörun hjá þýði eftir gjöf and-TNF-lyfja
Meðferð með povorcitinibi dró úr sjúkdómsvirkni samanborið við lyfleysu í viku 12 (tafla 3). Í samsettu þýði eftir gjöf and-TNF-lyfja var hlutfall sjúklinga sem náði HiSCR50 í viku 12 hærra í povorcitinib 45 og 75 mg hópunum en í lyfleysuhópnum (tafla 3). Klínískri svörun var viðhaldið út viku 54.

Tafla 3: Svörun í STOP-HS1 og STOP-HS2 í viku 12 (meðferðarþýði eftir gjöf and-TNF-lyfja)

	Samsett gögn (STOP-HS1 og STOP-HS2)		
	Lyfleysa einu sinni á sólarhring (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg einu sinni á sólarhring (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg einu sinni á sólarhring (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Munur á svörunarhlutfalli (95 % öryggisbil)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Munur á svörunarhlutfalli (95 % öryggisbil)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Skin Pain NRS30[d,f], n (%) Munur á svörunarhlutfalli (95 % öryggisbil)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8.1 (−3,6; 19,9)
Sjúkdómsversnun[e,f], n (%) Munur á svörunarhlutfalli (95 % öryggisbil)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4; −6,3)

[a] HiSCR50 var skilgreint sem að minnsta kosti 50 % lækkun á fjölda graftarkýla og bólguhnúða (AN) frá upphafsgildum án aukningar á fjölda graftarkýla eða drenganga.
[b] 95 % öryggisbil, nafngildi.
[c] HiSCR75 var skilgreint sem að minnsta kosti 75 % lækkun á fjölda graftarkýla og bólguhnúða (AN) frá upphafsgildum án aukningar á fjölda graftarkýla eða drenganga.
[d] Endapunktar fyrir sársauka í húð voru mældir hjá þeim sjúklingum í rannsókninni sem voru með Skin Pain NRS-stig ≥ 3 í upphafi. Skilgreining fyrir Skin Pain NRS30 er að minnsta kosti 30 % minnkun og að minnsta kosti lækkun um 1 stig frá upphafsgildum á Skin Pain NRS-kvarða. Samsett þýði STOP-HS1 og STOP-HS2: N = 80 fyrir lyfleysu, N = 102 fyrir povorcitinib 45 mg einu sinni á sólarhring og N = 100 fyrir 75 mg einu sinni á sólarhring.
[e] Sjúkdómsversnun (flare) var skilgreind sem að minnsta kosti 25 % aukning á heildarfjölda graftarkýla og bólguhnúða (AN) samanborið við upphafsgildi og fjölgun um að minnsta kosti tvö graftarkýli og bólguhnúða samanborið við upphafsgildi; gögn sýna hlutfall sjúklinga með sjúkdómsversnun á 12 vikum.
[f] Sjúklingar sem hættu meðferð af einhverjum ástæðum eða höfðu fengið altæk sýklalyf við svitakirtlaígerð eða önnur lyf sem rannsóknin leyfði ekki á fyrstu 12 vikunum eru metnir sem einstaklingar sem ekki svara meðferð eða einstaklingar með sjúkdómsversnun.

Klínísk svörun hjá heildarmeðferðarþýði
Aðalendapunkturinn (HiSCR50 í viku 12) hjá heildarmeðferðarþýðinu var tölfræðilega marktækur bæði í STOP-HS1 og STOP-HS2 rannsóknunum og fyrir báðar skammtastærðir povorcitinibs (45 mg og 75 mg).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Povofortay hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á svitakirtlaígerð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir stakan skammt eða endurtekna skammta til inntöku frásogast povorcitinib með miðgildi T_{max} sem er 2 til 4 klukkustundir. Plasmaþéttni við jafnvægi næst innan 9 daga með uppsöfnunarhlutfallinu 2,2 til 2,6-falt. Gjöf povorcitinibs samhliða fituríkri máltíð hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu povorcitinibs við 45 mg eða 75 mg skammta ($AUC_{0-\infty}$ jókst um 8 % til 14 % og C_{max} um 6 % til 13 %). Í klínískum rannsóknum var povorcitinib gefið án tillits til máltíða. Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum voru lyfjahvörf povorcitinibs línuleg á því skammtabili sem metið var (6 mg til 225 mg).

Þéttni lyfs í húð
Hjá heilbrigðum þátttakendum sem fengu 75 mg povorcitinib til inntöku einu sinni á sólarhring var þéttni lyfsins í húðvef og plasma svipuð í að minnsta kosti 7 daga (168 klst.) eftir síðasta skammt.

Dreifing

Povorcitinib er mikið bundið plasmapróteinum hjá mönnum, óbundið brot *ex vivo* er 6,4 %. Povorcitinib dreifist takmarkað inn í blóðfrumur, heildarhlutfall geislavirkni milli blóðs og plasma er 0,656 til 0,887. Povorcitinib er mikið bundið próteinum í húð, hluti óbundins efnis í jöfnuðum (homogenate) húðgeirum (húðþekja plús leðurhúð) úr mönnum er 4,2 %. Á grundvelli lyfjahvarfagreiningar á þýði var áætlað dreifingarrúmmál (Vd/F) 285,9 l hjá sjúklingum með svitakirtlaígerð.

Umbrot

Niðurstöður CYP-svipgerðargreiningar og mats á umbrotsefnum *in vitro* sýndu að povorcitinib umbrotnaði aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, og að minna leyti fyrir tilstilli UGT1A4 og UGT1A3. Í rannsókn hjá mönnum með geislamerkingu var 69,3 % af heildargeislavirkni í plasma af völdum óbreytts povorcitinibs en eina aðalumbrotsefnið (M12, afurð N-glúkúróníðtengingar dímetýlpýrasólhlutans) var 25,9 % af heildargeislavirkni í blóðrás. Lyfjafræðileg virkni povorcitinibs er talin vera af völdum móðursameindarinnar. Engin virk umbrotsefni povorcitinibs hafa verið greind.

Brotthvarf

Eftir inntöku staks skammts af [^{14}C] -povorcitinibi skildist geislavirkt efni aðallega út með hægðum (59,2 %) og að minna leyti með þvagi (30,6 %). Povorcitinib á óbreyttu formi var algengasta efnið sem greindist í úrgangi manna (7,1 % í þvagi og 29,1 % í hægðum) en algengasta umbrotsefnið (M3, afurð hýdroxýltengingar dímetýlbípýrasólhlutans) var 12 % af gefnum skammti. Meðal lokahelmingunartími brotthvarfs povorcitinibs var á bilinu 27 til 35 klukkustundir.

Sérstakir sjúklingahópar

Líkamsþyngd, aldur, kyn og þjóðerni
Líkamsþyngd, aldur, kyn, kynþáttur og þjóðerni höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir povorcitinibi.

Skert nýrnastarfsemi
C_{max} povorcitinibs var 21 % lægra og AUC var 20 % hærra hjá einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 15 til 29 ml/mín./1,73 m^2) samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi, þar sem áætlaður gaukulsíunarhraði var reiknaður með MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formúlu. Þessar breytingar á útsetningu eru ekki taldar skipta klínísku máli. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá einstaklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði 15 til 89 ml/mín./1,73 m^2).

Hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var C_{max} povorcitinibs 36 % og 31 % lægra og AUC var 40 % og 26 % lægra fyrir og eftir blóðskilun, tilgreint í sömu röð, samanborið við einstaklinga

með eðlilega nýrnastarfsemi. Blóðskilun hafði engin áhrif á lyfjahvörf povorcitinibs. Þessar breytingar á útsetningu eru ekki taldar skipta klínísku máli og lítillega minnkuð útsetning í plasma veldur ekki áhyggjum varðandi öryggi.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, þar með talið þeim sem eru í blóðskilun.

Skert lifrarstarfsemi
AUC og C_{max} povorcitinibs í plasma (heildarmagns eða óbundins) voru svipuð hjá einstaklingum með meðalmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá einstaklingum með væga eða meðalmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B).

Hjá þátttakendum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) var C_{max} óbundins povorcitinibs um 40 % hærra og AUC um 76 % hærra, samanborið við þátttakendur með eðlilega lifrarstarfsemi. Vegna aukinnar útsetningar fyrir óbundna forminu er ráðlagður hámarksskammtur hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi 45 mg á sólarhring (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Forklíniskar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Almenn eiturhrif

Í forklínískum rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta komu fram áhrif á ónæmis- og blóðfrumnamyndandi kerfin sem voru tengd lyfjafræðilegum eiginleikum (JAK-hömlun) povorcitinibs.

Tímabundnar og afturkræfar smásæjar breytingar á beinum komu fram í eins mánaðar rannsókn á eiturverkunum hjá Sprague-Dawley rottum og í 3 mánaða rannsókn hjá Long-Evans rottum [40 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg] sem voru á aldri sem er sambærilegur við unglinga ≥ 12 ára; engar breytingar á beinum komu fram við svipaða skammta í 3 og 6 mánaða rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum (allt að 42 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg). Engar breytingar á beinum komu fram í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum (aldur sambærilegur við unglinga ≥ 12 ára; allt að 9 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg).

Eiturverkanir á æxlun og þroska

Í rannsóknum á frjósemi og snemmþroska fósturvísa hafði povorcitinib engin áhrif á frjósemi eða sæðismyndun hjá karlkyns rottum (útsetning allt að 37 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg). Povorcitinib leiddi til aukaverkana á frjósemi kvenkyns rotta (lægri frjósemisstuðull, gulbú, hreiðrunarstaðir og aukin tíðni missis fyrir og eftir hreiðrun). Þessi áhrif gengu til baka eftir að meðferð var stöðvuð í 3 vikur. Engin áhrif á frjósemi komu fram við útsetningu sem jafngildir 0,9 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg.

Í rannsóknum á þroska fósturvísa/fóstra leiddi inntaka povorcitinibs hjá ungafullum rottum og kanínum til minni lifunar fósturvísa/fóstra (missir eftir hreiðrun) og lækkaðrar fósturþyngdar hjá báðum dýrategundum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni algengs fráviks í beinagrind (vísir að 14. rifbeini). Engar vanskapanir á fóstrum með beina tengingu við povorcitinib komu fram hjá rottum eða kanínum. Hjá kanínum kom fram aukin tíðni algengrar vansköpunar (naflastrengshaull) sem var talin vera afleiðing af áhrifum á fósturþyngd. Povorcitinib sýndi engar aukaverkanir á þroska fósturvísa/fóstra við útsetningu hjá rottum og kanínum sem var allt að 4,1 og 4,9 sinnum hærri, í sömu röð, en AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got sýndu ungafullar rottur sem fengu stóra skammta (útsetning sem jafngildir 16 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg) merki um erfiðara og lengra got, og afkvæmi þeirra rotta sem fengu þennan skammt voru léttari og lifun þeirra eftir got var minnkuð. Takmörkuð virkni fram- og afturfóta, sem var í samræmi við niðurstöður krufningar sem sýndi snúnar loppur og bogin eða vansköpuð bein í útlimum, leiddi til þess að ungum var lógað á 21. degi eftir got. Við útsetningu sem jafngilti 0,6 sinnum AUC hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, 75 mg komu engin eiturhrif fram á móður eða þroskun. Útsetning afkvæma fyrir povorcitinibi var staðfest á tímabili mjólkurgjafar. Meðalhlutfall plasmaþéttni povorcitinibs F1 unga samanborið við F0 kvendýr 2 klukkustundum eftir skammt á 10. degi eftir got var á bilinu 0,08 til 0,2.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)
Hýprómellósi
Magnesíumsterat

Filmuhúð

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi (E464)
Kópóvídón (E1208)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Meðallangar keðjur þríglýseríða
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur

Hýprómellósi (E464)
Kópóvídón (E1208)
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól (E1521)
Meðallangar keðjur þríglýseríða
Rautt járnoxíð (E172)
Skærblátt FCF (E133)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC-PCTFE/álþynna sem inniheldur 14 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur 28 eða 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Povofortay er markaðssett í hverju aðildarríki fyrir sig þarf hver markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við yfirvöld í hverju landi fyrir sig um innihald og snið leiðbeininga, þar á meðal miðlun, dreifingu og aðra þætti.

Markmið áætlunarinnar er að auka vitund heilbrigðisstarfsfólks og sjúklinga um hættuna á ristli og öðrum alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum, eiturhrifum á fósturvísi og fóstur í kjölfar útsetningar á meðgöngu (þungunaráhætta), illkynja sjúkdómum, húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE) og bláæðasegareki, og hvernig skuli bregðast við þessari áhættu.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Povofortay er markaðssett hafi allt heilbrigðisstarfsfólk og allir sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi, afgreiði eða noti Povofortay aðgang að eða fái afhentan eftirfarandi fræðsluefnispakka:

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsfólk skal innihalda:
• Samantekt á eiginleikum lyfs
• Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk
• Sjúklingakort

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Almennur inngangur um að leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk innihalda mikilvægar upplýsingar sem ætlaðar eru til að auðvelda samræður við sjúkling þegar povorcitinibi er ávísað. Bæklingurinn upplýsir einnig um þau skref sem hægt er að taka til að draga úr áhættu sjúklings hvað varðar lykilöryggisþætti povorcitinibs.
- Ábendingar og yfirlýsingar um skammta til að skýra nánar hjá hverjum nota skal povorcitinib.
- Upplýsingar sem heilbrigðisstarfsfólk getur notað til að upplýsa sjúklinga um mikilvægi sjúklingakorts.
- Notkun handa sjúklingum 65 ára og eldri
    - Upplýsingar til að skýra nánar áhættu hjá þessum sjúklingum og notkun 45 mg skammtsins.

- *Hætta á eiturhrifum á fóstur og fósturvísi eftir útsetningu á meðgöngu*
    - Orðfæri sem lýsir því að takmarkaðar upplýsingar eru til um notkun povorcitinibs á meðgöngu.
    - Nákvæmar upplýsingar um hvernig draga skuli úr hættunni á útsetningu á meðgöngu hjá konum sem geta orðið þungaðar, byggt á eftirfarandi: ekki má nota povorcitinib á meðgöngu, ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn bæði meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir síðasta skammt povorcitinib-meðferðar, og að ráðleggja sjúklingum að láta heilbrigðisstarfsfólk tafarlaust vita ef grunur er um þungun eða ef þungun er staðfest.

- *Hætta á ristli*
    - Upplýsingar um hættuna á ristli við meðferð með povorcitinibi.
    - Nákvæmar upplýsingar um ráðleggingar til sjúklinga um teikn/einkenni sýkingar sem þarf að vera vakandi fyrir þannig að sjúklingar geti leitað sér læknisaðstoðar fljótt.

- *Hætta á alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum*
    - Upplýsingar um hættuna á sýkingum við meðferð með povorcitinibi.
    - Koma skal fram að povorcitinib megi ekki nota hjá sjúklingum með virkar alvarlegar altækar sýkingar.
    - Upplýsingar um aukna hættu á alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum 65 ára og eldri.
    - Nákvæmar upplýsingar um hvernig draga skuli úr sýkingarhættu með sértækum klínískum ráðstöfunum (hvaða rannsóknir skal gera áður en meðferð með povorcitinibi er hafin, skimun fyrir berklum, bólusetning sjúklinga samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum og að gera verði hlé á meðferð með povorcitinibi ef sýking kemur fram).
    - Upplýsingar um að forðast verði lifandi bóluefni fyrir meðferð með povorcitinibi og meðan á henni stendur.
    - Nákvæmar ráðleggingar til sjúklinga um teikn/einkenni sýkingar sem þarf að vera vakandi fyrir þannig að sjúklingar geti leitað sér læknisaðstoðar fljótt.

- *Hætta á illkynja sjúkdómum og húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli*
    - Orðfæri sem lýsir því að hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá illkynja sjúkdóm megi aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi

meðferðarúrræði eru möguleg, með dæmum um hverjir geta verið í mikilli áhættu.
    - Orðfæri til að styrkja ráðleggingar um notkun lægsta virka skammts (45 mg) hjá sjúklingum með áhættuþætti.
    - Áminning um þörf á reglulegri húðskoðun.

- *Hætta á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar (MACE)*
    - Orðfæri sem lýsir því að hjá sjúklingum sem eru í mikilli hættu á að fá MACE megi aðeins nota povorcitinib ef engin önnur viðeigandi meðferðarúrræði eru möguleg, með dæmum um hverjir geta verið í mikilli áhættu.
    - Orðfæri til að styrkja ráðleggingar um notkun lægsta virka skammts (45 mg) hjá sjúklingum með áhættuþætti.
    - Upplýsingar um að fylgjast skuli með blóðfitum og veita meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

- *Hætta á blóðasegareki*
    - Dæmi um áhættuþætti sem geta valdið því að sjúklingur sé í aukinni hættu á bláæðasegareki (þ.m.t. djúpbláæðastorka og lungnablóðrek) og hjá hverjum þurfi að gæta sérstakrar varúðar þegar povorcitinib er notað.
    - Nauðsyn þess að gæta varúðar meðan á meðferð með povorcitinibi stendur hjá sjúklingum í mikilli áhættu.
    - Orðfæri til að styrkja ráðleggingar um notkun lægsta virka skammts (45 mg) hjá sjúklingum með áhættuþætti.
    - Upplýsingar um að endurmeta skuli sjúklinga reglulega m.t.t. breytinga á áhættuþáttum bláæðasegareks.
    - Upplýsingar um nauðsyn þess að hætta meðferð með povorcitinibi, framkvæma mat og veita viðeigandi meðferð við bláæðasegareki ef fram koma klínísk einkenni djúpbláæðastorku eða lungnablóðreks.

Upplýsingapakki fyrir sjúkling skal innihalda:
• Fylgiseðil
• Sjúklingakort

Sjúklingakortið skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:
- Samskiptaupplýsingar þess læknis sem ávísaði Povofortay.
- Upplýsingar um að sjúklingar skuli alltaf hafa sjúklingakortið meðferðis og að nauðsynlegt sé að sýna það heilbrigðisstarfsfólki sem kemur að meðferð þeirra (þ.e. þeim sem ekki ávísuðu povorcitinibi, heilbrigðisstarfsfólki á bráðamóttöku o.s.frv.).
- Lýsing á Povofortay (þ.e. hvað það er og til hvers það er notað).
- Hætta á sýkingum:
    - Lýsing á teiknum/einkennum sýkinga sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir svo að þeir geti leitað til heilbrigðisstarfsfólks.
    - Ráðleggingar til sjúklinga og heilbrigðisstarfsfólks sem kemur að meðferð þeirra um hættuna á gjöf lifandi bóluefna rétt fyrir meðferð með Povofortay og meðan á henni stendur, með dæmum um lifandi bóluefni.
- Hætta á blóðtappa í bláæðum eða lungum:
    - Lýsing á teiknum/einkennum blóðtappa í bláæðum (djúpbláæðastorku) eða lungum (lungnablóðrek) sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir svo að þeir geti leitað tafarlaust til heilbrigðisstarfsfólks.
- Hætta á hjartasjúkdómum:
    - Lýsing á teiknum/einkennum hjartasjúkdóma sem sjúklingar þurfa að vera vakandi fyrir svo að þeir geti leitað til heilbrigðisstarfsfólks.
- Áminning um krabbameinshættu. Áminning um húðkrabbamein, og að láta lækni vita ef vart verður við nýjan húðvöxt.
- Upplýsingar um hvernig á að draga úr hættu á útsetningu á meðgöngu fyrir konur sem geta orðið þungaðar.

    - Ekki má nota Povofortay á meðgöngu, ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn bæði meðan á meðferð stendur og í 4 vikur eftir að meðferð með Povofortay er hætt, og ráðleggja skal sjúklingum að láta heilbrigðisstarfsfólk strax vita ef grunur er um þungun eða ef þungun er staðfest.
        - Áminning um að nota getnaðarvarnir, að ekki má nota Povofortay á meðgöngu og að láta heilbrigðisstarfsfólk vita ef þungun verður meðan á meðferð með Povofortay stendur.
- Upplýsingar um nauðsyn þess að tryggja eftirlit á rannsóknarstofuprófunum.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur
povorcitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 45 mg af povorcitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má kljúfa, mylja eða tyggja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2067/001 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2067/002 98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

povofortay 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Povofortay 45 mg töflur
povorcitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur
povorcitinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 75 mg af povorcitinibi (sem fosfat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Ekki má kljúfa, mylja eða tyggja töfluna.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2067/003 28 filmuhúðaðar töflur
EU/1/26/2067/004 98 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

povofortay 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynna

1. HEITI LYFS

Povofortay 75 mg töflur
povorcitinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Incyte (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur
Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur
povorcitinib

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Povofortay og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Povofortay
3. Hvernig nota á Povofortay
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Povofortay
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Povofortay og við hverju það er notað

Upplýsingar um Povofortay
Povofortay inniheldur virka efnið povorcitinib, sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast JAK-hemlar sem hjálpa til við að draga úr bólgum.

Povofortay er notað til meðferðar við sjúkdómi sem kallast svitakirtlaígerð, stundum kallað „acne inversa“. Það er notað hjá fullorðnum þegar sjúkdómurinn hefur ekki gengið nægilega til baka með öðrum lyfjum (and-TNF meðferð), eða þegar ekki er hægt að veita meðferð með þeim lyfjum.

Svitakirtlaígerð er langvinnur bólgusjúkdómur í húð sem veldur sársaukafullum sárum, þar á meðal:
- hnúðum undir húð
- ígerðum (vökvafyllt kýli)
- göngum (rásir sem myndast undir húðinni þegar hnútar eða kýli renna saman), sem vökvi getur lekið úr (útferð) sem veldur óþægilegri lykt eða kláða.

Algengast er að sjúkdómurinn komi fram á ákveðnum húðsvæðum, svo sem undir brjóstum, í handarkrikum, innan á lærum, í nára og á rasskinnum. Örmyndun getur komið fram á sýktu svæðunum.

Virka efnið í Povofortay, povorcitinib, virkar með því að draga úr virkni ensíms (próteins) í líkamanum sem kallast „JAK1“, sem tekur þátt í bólgusvörun. Með því að draga úr virkni þessa ensíms dregur povorcitinib úr sárum og sársauka af völdum svitakirtlaígerðar.

2. Áður en byrjað er að nota Povofortay

Ekki má nota Povofortay
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir povorcitinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka alvarlega sýkingu, þar á meðal berkla.
- ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi áður en Povofortay er notað ef þú:
- ert eldri en 65 ára; sjúklingar 65 ára og eldri geta verið í aukinni hættu á að fá sýkingar, hjartavandamál, þar með talið hjartaáfall, og sumar tegundir krabbameins. Læknirinn mun ræða við þig um hvort Povofortay henti þér.
- ert með sýkingu eða færð oft sýkingar. Láttu lækninn vita ef þú færð einkenni sýkingar, svo sem hita, sár önnur en þau sem yfirleitt fylgja svitakirtlaígerð, finnur fyrir óvenjulegri þreytu eða vandamálum tengdum tönnum. Povofortay getur dregið úr getu líkamans til að verjast sýkingum, getur gert sýkingu sem þegar er til staðar verri eða getur aukið líkur á nýrri sýkingu. Ef þú ert með sykursýki eða ert 65 ára eða eldri getur þú verið í aukinni hættu á að fá sýkingar.
- ert með, eða hefur fengið berkla eða hefur komist í nána snertingu við einstakling með berkla. Læknirinn mun gera á þér berklapróf áður en meðferð með Povofortay er hafin, og gæti gert það aftur meðan á meðferð með Povofortay stendur. Láttu lækninn vita ef þú færð þrálátan hósta eða sótthita, nætursvita og tapar þyngd meðan á meðferð með Povofortay stendur, þar sem slíkt getur verið einkenni um berkla.
- hefur fengið ristil, því Povofortay getur aukið líkurnar á að það endurtaki sig. Láttu lækninn vita ef þú færð sársaukafull húðútbrot með blöðrum þar sem það getur verið einkenni ristils.
- ert með eða hefur verið með lifrarbólgu B eða C.
- hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Það er vegna þess að ekki er mælt með að fá ákveðin bóluefni sem kallast lifandi bóluefni á meðan Povofortay er notað.
- ert með, eða hefur einhvern tíma fengið krabbamein, reykir eða hefur reykt. Læknirinn mun ræða við þig um hvort Povofortay henti þér.
- Húðkrabbamein sem ekki er sortuæxli hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka Povofortay. Læknirinn gæti mælt með því að þú farir reglulega í húðskoðun á meðan þú tekur Povofortay. Ef ný sár koma í ljós meðan á meðferð stendur eða að meðferð lokinni, eða ef útlit fyrirliggjandi sára breytist skaltu láta lækninn vita.
- ert með eða hefur verið með hjartavandamál. Læknirinn mun ræða við þig um hvort Povofortay henti þér.
- hefur fengið blóðtappa í bláæðar í fótum (djúpbláæðarstorka) eða lungum (lungnablóðrek) eða ert í aukinni hættu á að fá slíkt (til dæmis: ef þú hefur nýlega gengist undir stóra skurðaðgerð, ef þú notar hormónagetnaðarvörn eða hormónauppbótarmeðferð, eða ef blóðstorkuröskun greinist hjá þér eða nánum ættingja). Læknirinn mun ræða við þig um hvort Povofortay henti þér. Láttu lækninn vita ef þú tekur eftir bólgu í fótlegg eða handlegg, sársauka eða eymslum í fótlegg, roða eða litabreytingum á fótlegg eða handlegg, brjóstverk eða verk ofarlega í baki, mæði eða öndunarerfiðleikum, þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í bláæðum.

Blóðrannsóknir
Læknirinn mun taka blóðprufur fyrir eða meðan á meðferð með Povofortay stendur og gæti aðlagað meðferðina ef nauðsyn krefur.

Börn og unglingar
Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára Povofortay vegna þess að notkun lyfsins hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Povofortay
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að sum lyf geta dregið úr því hversu vel Povofortay verkar eða aukið hættu á aukaverkunum. Það er mjög mikilvægt að ræða við lækninn eða lyfjafræðing ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja:

- klarítrómýcín, rífampisín eða erýtrómýcín: lyf við bakteríusýkingum
- ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól, voríkónazól eða flúkónazól: lyf við sveppasýkingum
- cenóbamat, fenóbarbital, fenýtóín eða primídon: lyf til að meðhöndla flog
- metamízól: lyf við verkjum
- cíklósporín, ónæmistemprandi lífefnalyf eða aðrir altækir JAK-hemlar: lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi
Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Getnaðarvarnir hjá konum
Ef þú getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Povofortay stendur og í a.m.k. 4 vikur eftir síðasta skammtinn. Læknirinn getur ráðlagt þér um hentugar getnaðarvarnir.

Meðganga
Ekki má nota Povofortay á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófædda barnið. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða grunar að þú sért þunguð meðan á meðferð stendur.

Brjóstagjöf
Ekki má nota Povofortay ef þú ert með barn á brjósti, þar sem ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk eða hvort það hefur áhrif á börn sem eru á brjósti.

Frjósemi
Áhrif povorcitinibs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Dýrarannsóknir benda til þess að Povofortay gæti haft tímabundin áhrif á frjósemi kvenna sem geta orðið þungaðar. Þessi áhrif ganga til baka eftir að meðferð er hætt.

Akstur og notkun véla
Ekki er búist við að Povofortay hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Povofortay inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Povofortay

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur
Ráðlagður skammtur af Povofortay er annaðhvort 45 mg eða 75 mg einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun ákveða hvaða skammtur hentar þér, með hliðsjón af ástandi þínu og heilsufarssögu. Læknirinn gæti ráðlagt frekari skammtaaðlögun með hliðsjón af svörun þinni.

Gleyptu töfluna heila með eða án fæðu. Ekki má mylja, brjóta eða tyggja töfluna.

Læknirinn mun ákveða hve lengi þú þarft að taka Povofortay.

Ef ástand þitt hefur ekki batnað eftir 12 vikna meðferð skaltu ræða við lækninn.

Ef tekinn er stærri skammtur af Povofortay en mælt er fyrir um
Ræddu við lækninn eins fljótt og hægt er.

Ef gleymist að taka Povofortay
- Ef 12 klukkustundir eða meira eru fram að næsta skammti skaltu taka skammt sem gleymdist um leið og þú manst eftir því.
- Ef minna en 12 klukkustundir eru fram að næsta skammti skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á réttum tíma eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Povofortay
Ekki má hætta að taka Povofortay án þess að ræða fyrst við lækninn. Ef meðferð er hætt gætu einkenni svitakirtlaígerðar komið fram á ný.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn vita ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- sýkingar í efri hluta öndunarfæra (nefi og hálsi)
- þrymlabólur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- bólga í hársekkjum (hárslíðursbólga)
- þvagfærasýking
- há blóðfita (kólesteról) sem kemur fram í blóðrannsóknum
- höfuðverkur
- aukið magn af kreatínkínasa (CK) í blóði (ensím sem losnar út í blóðið þegar vöðvar skaðast)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- ristill (sársaukafull, blöðrumyndandi útbrot á einum hluta líkamans)
- fækkun hvítra blóðkorna sem kemur fram í blóðrannsóknum
- fækkun blóðflagna sem kemur fram í blóðrannsóknum
- hækkuð gildi lifrarensíma í blóði (hækkun alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa)

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Povofortay

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Povofortay inniheldur
Virka innihaldsefnið er povorcitinib.

Povofortay 45 mg töflur
- Hver tafla inniheldur povorcitinibfosfat, sem jafngildir 45 mg af povorcitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), hýprómellósi og magnesíumsterat (sjá kafla 2 „Povofortay inniheldur natríum“)
  - Filmuhúð: hýprómellósi (E464), kópóvídón (E1208), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), meðallangar keðjur þríglýseríða, rautt járnoxíð (E172), gult járnoxíð (E172)

Povofortay 75 mg töflur
- Hver tafla inniheldur povorcitinibfosfat, sem jafngildir 75 mg af povorcitinibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A), hýprómellósi, magnesíumsterat (sjá kafla 2 „Povofortay inniheldur natríum“)
  - Filmuhúð: hýprómellósi (E464), kópóvídón (E1208), títantvíoxíð (E171), makrógól (E1521), meðallangar keðjur þríglýseríða, skærblátt FCF (E133) og rautt járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Povofortay og pakkningastærðir
Povofortay 45 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar eða bleikar sporöskjulaga töflur, um það bil 16 mm x 8 mm að stærð, merktar „INCY“ á annarri hliðinni og „45“ á hinni hliðinni.

Povofortay 75 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósfjólubláar eða fjólubláar sporöskjulaga töflur, u.þ.b. 16 mm x 8 mm að stærð, merktar „INCY“ á annarri hliðinni og „75“ á hinni hliðinni.

Töflurnar eru í PVC-PCTFE/álþynnum. Hver askja inniheldur 28 eða 98 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: https://www.ema.europa.eu.