ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film
Povofortay 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di povorcitinib (come fosfato).

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di povorcitinib (come fosfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film

Compressa di forma ovale, di colore da rosa chiaro a rosa, di circa 16 mm x 8 mm, con impresso "INCY" su un lato e "45" sull'altro.

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film

Compressa di forma ovale, di colore da viola chiaro a viola, di circa 16 mm x 8 mm, con impresso "INCY" su un lato e "75" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Povofortay è indicato per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa (acne inversa) in forma attiva, da moderata a severa, in pazienti adulti che non hanno ottenuto una adeguata risposta dalla terapia con anti-TNF, o che sono intolleranti o per i quali tale trattamento è controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'idrosadenite suppurativa.

Posologia

La dose è di 45 mg o 75 mg una volta al giorno, sulla base delle caratteristiche individuali del paziente:

- Si raccomanda una dose di 45 mg una volta al giorno per i pazienti con aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV), di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e di tumori maligni (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 75 mg una volta al giorno può essere appropriata per i pazienti con un alto carico di malattia che non presentano un rischio aumentato di tromboembolia venosa (TEV), di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) o di tumori maligni (vedere paragrafo 4.4).
- Una dose di 75 mg una volta al giorno può essere appropriata anche per i pazienti che presentano una risposta inadeguata alla dose di 45 mg una volta al giorno.
- Si deve utilizzare la dose minima efficace per mantenere la risposta.

Nei pazienti che, dopo 12 settimane di terapia, non hanno mostrato evidenza di beneficio terapeutico, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. I pazienti che alla 12ª settimana mostrano una iniziale risposta parziale , possono successivamente mostrare un miglioramento con il proseguimento del trattamento.

Se è indicata la ripresa del trattamento con povorcitinib, si devono seguire le indicazioni sopra riportate riguardo alla dose e alla durata del trattamento.

Inizio del trattamento
Il trattamento con povorcitinib non deve essere iniziato nei pazienti con conta piastrinica < 50×10^9/L, con conta assoluta dei neutrofili (ANC) < $1 \times 10^3/mm^3$ o con valori di emoglobina < 8 g/dL (vedere paragrafo 4.4).

Monitoraggio di laboratorio

Le indicazioni per il monitoraggio di laboratorio e per l'avvio o l'interruzione della dose sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Analisi di laboratorio e guida al monitoraggio

Analisi di laboratorio	Azione	Indicazioni per il monitoraggio
Emocromo completo, incluse conta delle piastrine, emoglobina (Hb) e conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Il trattamento deve essere interrotto se la conta piastrinica è < 50×10^9/L. Il trattamento può essere ripreso quando la conta piastrinica ritorna al di sopra di tale valore.	Prima dell'inizio del trattamento e successivamente secondo la gestione clinica del singolo paziente.
	Il trattamento deve essere interrotto se l'emoglobina (Hb) è < 8 g/dL. Il trattamento può essere ripreso quando l'emoglobina (Hb) ritorna al di sopra di tale valore.	
	Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è < $1 \times 10^3/mm^3$. Il trattamento può essere ripreso quando la conta dei neutrofili ritorna al di sopra di tale valore.	
Lipidi	I pazienti devono essere monitorati secondo le linee guida cliniche per l'iperlipidemia.	

Interruzione del trattamento
Se un paziente sviluppa una grave infezione, il trattamento deve essere interrotto fino al controllo dell'infezione (vedere paragrafo 4.4).

L'interruzione della somministrazione può rendersi necessaria per la gestione delle analisi di laboratorio anormali, come descritto nella Tabella 1.

Dosi dimenticate
In caso di mancata assunzione di una dose, il paziente deve essere istruito ad assumerla appena possibile, salvo che manchino meno di 12 ore per la dose successiva. In tal caso, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Successivamente, la somministrazione deve essere ripresa all'orario previsto.

Interazioni
Per i pazienti in trattamento cronico con potenti inibitori sistemici del CYP3A4, la dose raccomandata è di 45 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di povorcitinib non è raccomandata con l'uso cronico di potenti induttori sistemici del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Anziani
Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni, la dose raccomandata è di 45 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B), non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C), la dose massima raccomandata è di 45 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Nei bambini di età inferiore a 12 anni, non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di povorcitinib per il trattamento dell'idrosadenite suppurativa.

Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di povorcitinib non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse possono essere assunte con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere divise, frantumate o masticate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Infezioni sistemiche gravi in fase attiva, inclusa la tubercolosi (TB) attiva (vedere paragrafo 4.4).
Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Povorcitinib deve essere impiegato esclusivamente quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate nei pazienti:
- di età pari o superiore a 65 anni;
- con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come fumatori attuali o con una lunga storia di fumo nel passato);
- con fattori di rischio per tumori maligni (ad es., tumori maligni in atto o anamnesi di tumori maligni).

Infezioni gravi

In pazienti trattati con povorcitinib, sono state segnalate infezioni, incluse infezioni gravi (vedere paragrafo 4.8).

Poiché, in generale, l'incidenza delle infezioni è più elevata negli anziani e nella popolazione diabetica, si deve usare cautela nel trattamento dei pazienti anziani e dei pazienti con diabete. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, povorcitinib deve essere impiegato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate (vedere paragrafo 4.2).

In pazienti con infezione attiva e grave, il trattamento con povorcitinib non deve essere iniziato (vedere paragrafo 4.3).

I rischi e i benefici del trattamento devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con povorcitinib nei pazienti:
- con infezioni croniche o ricorrenti
- che sono stati esposti alla tubercolosi (TB)
- con anamnesi di infezione grave o opportunistica
- che hanno risieduto o viaggiato in aree con tubercolosi (TB) endemica o con micosi endemiche; oppure
- con condizioni sottostanti che possono predisporli alle infezioni.

Durante e dopo il trattamento con povorcitinib, i pazienti devono essere strettamente monitorati per la comparsa di segni e sintomi di infezione. Un paziente che durante il trattamento sviluppi una nuova infezione, deve essere sottoposto tempestivamente a un accertamento diagnostico completo e deve essere avviata una terapia antimicrobica appropriata. Il paziente deve essere strettamente monitorato e, qualora il paziente non risponda alla terapia standard, la terapia con povorcitinib deve essere interrotta. Il trattamento con povorcitinib può essere ripreso una volta che l'infezione sarà sotto controllo.

Tubercolosi
Prima di iniziare la terapia con povorcitinib, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB). In pazienti con tubercolosi (TB) attiva, povorcitinib non deve essere somministrato (vedere paragrafo 4.3). Prima di iniziare il trattamento con povorcitinib, nei pazienti con TB latente precedentemente non trattata o in quelli con fattori di rischio per l'infezione da TB, deve essere presa in considerazione la terapia anti-TB. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di tubercolosi (TB).

Riattivazione virale
In studi clinici sono stati segnalati casi di riattivazione virale, inclusi casi di riattivazione del virus dell'herpes (ad esempio, di herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa herpes zoster, l'interruzione del trattamento deve essere presa in considerazione fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale e il monitoraggio della riattivazione devono essere effettuati prima dell'inizio e durante il trattamento con povorcitinib, conformemente alle linee guida cliniche. I pazienti con evidenza di infezione da virus dell'epatite B o C sono stati esclusi dagli studi condotti con

povorcitinib. In presenza di evidenza di riattivazione, è opportuno consultare uno specialista epatologo.

Tumori maligni

In pazienti trattati con inibitori di JAK, incluso povorcitinib, sono state segnalati tumori maligni.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro JAK-inibitore orale), in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare cancro del polmone, linfoma e cancro della cute (escl. melanoma) (NMSC), rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Nei pazienti di età superiore a 65 anni, nei pazienti che sono fumatori attuali o con una lunga storia di fumo nel passato, o che presentano altri fattori di rischio per tumori maligni (ad es., tumori maligni in atto o anamnesi di tumori maligni), povorcitinib deve essere impiegato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate.

Cancro della cute (escl. melanoma) (NMSC)
In pazienti trattati con povorcitinib, sono stati segnalati casi di NMSC. Per tutti i pazienti, in particolare per quelli con maggior rischio di cancro della cute, si raccomanda un esame periodico della cute.

Tromboembolia venosa (TEV)

In pazienti trattati con povorcitinib, sono stati segnalati casi di eventi di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP).

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro JAK-inibitore) in pazienti con artrite reumatoide, di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib è stato osservato un tasso più elevato di TEV, inclusi TVP ed EP, in modo dose-dipendente, rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per tumori maligni (vedere paragrafo 4.4 “Eventi avversi cardiovascolari maggiori” e “Tumori maligni”), povorcitinib deve essere impiegato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate.

Povorcitinib deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per eventi tromboembolici venosi (TEV) diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumori maligni,. I fattori di rischio per TEV diversi dai fattori di rischio cardiovascolare o per tumori maligni includono: precedente episodio di TEV, interventi chirurgici maggiori, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o di terapia ormonale sostitutiva, disturbo ereditario della coagulazione.

Durante il trattamento con povorcitinib, i pazienti devono essere periodicamente rivalutati per verificare eventuali modifiche del rischio di TEV.

Valutare tempestivamente i pazienti che presentano segni o sintomi di TEV e interrompere il trattamento con povorcitinib nei pazienti con TEV sospetta, indipendentemente dalla dose.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

I MACE sono stati osservati in pazienti trattati con povorcitinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo condotto con tofacitinib (un altro JAK-inibitore), in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, con tofacitinib, è stato osservato un tasso più elevato di MACE, definiti

come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale, rispetto agli inibitori del TNF.

Pertanto, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei fumatori attuali o fumatori di lunga data in passato e nei pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare, povorcitinib deve essere impiegato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate.

Anomalie ematologiche

Negli studi clinici con povorcitinib sono state segnalate conte piastriniche < 50×10^9/L, conte assolute dei neutrofili (ANC) < 1×10^3/mm^3 e valori di emoglobina < 8 g/dL. Nei pazienti con conte piastriniche < 50×10^9/L, ANC < 1×10^3/mm^3 o valori di emoglobina < 8 g/dL, il trattamento non deve iniziare o deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.2). L'emocromo completo deve essere monitorato prima dell'inizio del trattamento e successivamente secondo la gestione individuale del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Lipidi

Nei pazienti trattati con povorcitinib, sono stati segnalati aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici ematici, rispetto al placebo. I pazienti con parametri lipidici anomali devono essere sottoposti a un ulteriore monitoraggio e gestiti secondo le linee guida cliniche (vedere paragrafo 4.2). L'effetto degli aumenti dei parametri lipidici sulla morbidità e mortalità cardiovascolare non è stato determinato.

Vaccinazione

Nei pazienti che ricevono povorcitinib, non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione. L'uso di vaccini vivi, attenuati deve essere evitato durante o immediatamente prima del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, si raccomanda che i pazienti siano in regola con tutte le vaccinazioni, incluse le vaccinazioni profilattiche contro l'herpes zoster, in accordo con le attuali linee guida di immunizzazione.

Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni

Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, considerato l'aumentato rischio di MACE, tumori maligni, infezioni gravi e mortalità per qualsiasi causa, come osservato in un ampio studio randomizzato e controllato con tofacitinib (un altro JAK-inibitore), in tali pazienti povorcitinib deve essere impiegato solo quando non siano disponibili alternative terapeutiche appropriate.

Medicinali immunosoppressori

La combinazione con immunomodulatori biologici, potenti immunosoppressori quali ciclosporina o altri inibitori della Janus chinasi (JAK), non è stata studiata. Il loro uso concomitante con povorcitinib non è raccomandato, poiché non si può escludere un rischio di immunosoppressione additiva.

Combinazione con potenti induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di povorcitinib con l'uso cronico di potenti induttori sistemici del CYP3A4, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale capacità degli altri medicinali di influire sulla farmacocinetica di povorcitinib

Povorcitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Pertanto, l'esposizione plasmatica a povorcitinib può essere influenzata da potenti inibitori o induttori del CYP3A4.

Somministrazione concomitante con potenti inibitori sistemici del CYP3A4
L'esposizione a povorcitinib aumenta quando è somministrato in concomitanza con potenti inibitori sistemici del CYP3A4 (quali claritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo e voriconazolo). In uno studio clinico, la somministrazione concomitante di povorcitinib con itraconazolo ha determinato un aumento dell'$AUC_{0-\infty}$ di povorcitinib pari all'83%, senza un impatto clinicamente significativo sulla C_{max} di povorcitinib. Per i pazienti in trattamento cronico con potenti inibitori sistemici del CYP3A4, la dose raccomandata è di 45 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Somministrazione concomitante con inibitori sistemici moderati del CYP3A4
L'esposizione a povorcitinib aumenta quando è somministrato in concomitanza con inibitori sistemici moderati del CYP3A4 (quali eritromicina e fluconazolo). Con l'uso di modelli farmacocinetici su base fisiologica (PBPK), si prevede che tali inibitori aumentino l'$AUC_{0-\infty}$ di povorcitinib senza un impatto clinicamente significativo sulla C_{max} di povorcitinib. Nei pazienti che ricevono inibitori sistemici moderati del CYP3A4, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di povorcitinib.

Somministrazione concomitante con potenti induttori sistemici del CYP3A4
L'esposizione a povorcitinib diminuisce quando è somministrato in concomitanza con potenti induttori sistemici del CYP3A4 (quali, rifampicina e fenitoina), con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia terapeutica di povorcitinib. In uno studio clinico, la somministrazione concomitante di povorcitinib con rifampicina ha ridotto, rispettivamente, la C_{max} e l'$AUC_{0-\infty}$ di povorcitinib di circa il 46% e l'80%. Con l'uso cronico di potenti induttori sistemici del CYP3A4, la somministrazione concomitante di povorcitinib non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione concomitante con induttori sistemici moderati del CYP3A4
L'esposizione a povorcitinib può diminuire quando è somministrato in concomitanza con induttori sistemici moderati del CYP3A4 (quali, cenobamato, metamizolo, fenobarbital e primidone), con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia terapeutica di povorcitinib. Il modello PBPK ha previsto che la somministrazione concomitante di povorcitinib dopo dosi multiple di efavirenz (un induttore moderato del CYP3A4) comportasse, rispettivamente, una riduzione di circa il 15% della C_{max} e di circa il 58% dell'AUC di povorcitinib. Se povorcitinib è somministrato in concomitanza con induttori sistemici moderati del CYP3A4, i pazienti devono essere monitorati per le variazioni dell'attività della malattia.

Potenziale capacità di povorcitinib di influire sulla farmacocinetica di altri medicinali

Povorcitinib non ha determinato variazioni clinicamente rilevanti nelle esposizioni ai contraccettivi orali (ad es., levonorgestrel ed etinilestradiolo) o ai substrati del trasportatore di efflusso BCRP (ad es., rosuvastatina) o dei trasportatori renali OCT2/MATE1/MATE2-K (ad es., metformina).

In vitro, povorcitinib è un inibitore della glicoproteina-P (P-gp). La somministrazione concomitante di digossina (un substrato sensibile della P-gp), con una dose singola di povorcitinib 75 mg ha aumentato l'AUC_{0-t} e la C_{max} della digossina, rispettivamente, di circa il 26% e il 38%, rispetto alla somministrazione della digossina da sola. È necessario prestare cautela durante la somministrazione concomitante di povorcitinib e digossina. L'effetto di povorcitinib sulla farmacocinetica di altri substrati della P-gp non è stato valutato. È necessario prestare cautela, poiché i livelli dei substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico, come dabigatran, possono aumentare.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con povorcitinib e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose.

Povofortay non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di povorcitinib in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Povofortay è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se povorcitinib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. I dati disponibili negli animali indicano una possibile esposizione a povorcitinib durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Povofortay è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'effetto di povorcitinib sulla fertilità umana non è stato studiato. Negli studi condotti sul ratto, povorcitinib non ha mostrato effetti sulla fertilità maschile, ma ha evidenziato effetti reversibili sulla fertilità femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Povofortay non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono infezioni delle vie respiratorie superiori (14,0%) e acne (11,1%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse a povorcitinib si basano sull'esperienza derivante dagli studi clinici (Tabella 2). La frequenza delle reazioni avverse è definita secondo la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); e non comune (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tabella 2: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezioni delle vie respiratorie superiori[a]
	Comune	Follicolite, Infezione delle vie urinarie
	Non comune	Herpes zoster[b]
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Neutropenia, Trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperlipidemia[c]
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Acne[d]
Esami diagnostici	Comune	Creatinfosfochinasi ematica aumentata
	Non comune	Alanina Aminotransferasi aumentata >3 x ULN[e] Aspartato aminotransferasi aumentata >3 x ULN[e]

[a] Include infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie e dolore orofaringeo.
[b] Include herpes zoster e zoster oftalmico. Vedere di seguito al paragrafo “Infezioni”.
[c] Include iperlipidemia, dislipidemia e ipercolesterolemia.
[d] Include acne, dermatite acneiforme e acne cistica.
[e] Include modifiche rilevate da monitoraggio di laboratorio

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, le infezioni sono state segnalate nel 28,2% dei pazienti trattati con povorcitinib 45 mg, nel 35% dei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg e nel 24,9% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte delle infezioni è risultata non grave, di gravità da lieve a moderata e non ha comportato l’interruzione del trattamento con povorcitinib. L’incidenza dei pazienti in cui sono state segnalate reazioni avverse correlate a infezioni nei gruppi 45 mg e 75 mg rispetto al placebo è stata la seguente: infezioni delle vie respiratorie superiori (13,3% e 14,7% rispetto a 10,1%), follicolite (1,2% e 3,7% rispetto a 1%), infezione delle vie urinarie (3,4% e 2,2% rispetto a 1,5%), herpes zoster (0,5% e 0,7% rispetto a 0%). Nel periodo complessivo di trattamento, fino a 54 settimane, le infezioni sono state segnalate nel 49,2% dei pazienti (65,2 per 100 pazienti-anno) trattati con povorcitinib 45 mg e nel 55,1% dei pazienti (71,9 per 100 pazienti-anno) trattati con povorcitinib 75 mg.

Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), la maggior parte degli eventi di herpes zoster ha interessato un singolo dermatomero ed è risultata non grave, di gravità da lieve a moderata, e non ha comportato l’interruzione del trattamento con povorcitinib. Per un periodo fino a 12 settimane, nei pazienti trattati con povorcitinib 45 mg, il tasso di incidenza di herpes zoster è stato di 2,2 per 100 pazienti-anno, nei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg, di 3,3 per 100 pazienti-anno e nei pazienti trattati con placebo, di 0 per 100 pazienti-anno. Nel periodo complessivo di trattamento, fino a 54 settimane, il tasso di incidenza di herpes zoster è stato, nei pazienti trattati con povorcitinib 45 mg, di 2,5 per 100 pazienti-anno e nei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg, di 2,6 per 100 pazienti-anno.

Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, il tasso di incidenza delle infezioni gravi nei pazienti trattati con povorcitinib 45 mg, è stato di 0 per 100 pazienti-anno, nei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg di 2,2 per 100 pazienti-anno e nei pazienti trattati con placebo di 6,6 per 100 pazienti-anno. Nel periodo complessivo di trattamento, fino a 54 settimane, il tasso di incidenza delle infezioni gravi è stato, nei pazienti trattati con povorcitinib

45 mg, di 1,1 per 100 pazienti-anno e nei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg, di 2,6 per 100 pazienti-anno.

Creatin-fosfochinasi aumentata
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, l'aumento della creatin-fosfochinasi (CPK) nel sangue è stato segnalato nel 3,2% dei pazienti trattati con povorcitinib 45 mg, nel 2,7% dei pazienti trattati con povorcitinib 75 mg e nello 0,7% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte degli aumenti è stata di natura transitoria e nessuno ha comportato l'interruzione del trattamento.

Lipidi aumentati
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, è stato osservato un aumento dose-dipendente del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-c), del colesterolo totale e del colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-c), rispetto al placebo. Gli aumenti sono stati osservati entro 6 settimane e sono rimasti stabili successivamente, fino alla 54ª settimana. Nei pazienti trattati con povorcitinib non è stato osservato alcun cambiamento clinicamente significativo nel rapporto HDL/LDL, né nei livelli di trigliceridi, rispetto ai pazienti trattati con placebo. Gli eventi correlati a iperlipidemia si sono manifestati nel 2,7% dei pazienti esposti a povorcitinib 45 mg, nel 2,0% dei pazienti esposti a 75 mg e nel 2,2% dei pazienti esposti a placebo; nessuno di tali eventi ha comportato l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Neutropenia
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, la neutropenia si è manifestata nello 0,2% dei pazienti trattati con 75 mg e nello 0,0% dei pazienti trattati con 45 mg o con placebo. Le variazioni dose-dipendenti della conta dei neutrofili sono risultate transitorie e si sono manifestate entro 3 settimane.Successivamente, la conta dei neutrofili è tornata verso i valori basali nonostante la prosecuzione della terapia. Non è stata osservata alcuna relazione chiara tra neutropenia e insorgenza di infezioni gravi.

Trombocitopenia
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, la trombocitopenia si è manifestata nell'1,0% dei pazienti trattati con 75 mg e nello 0,0% dei pazienti trattati con 45 mg o con placebo. Le variazioni dose-dipendenti della conta piastrinica sono risultate transitorie e si sono manifestate entro 3 settimane.Successivamente, la conta piastrinica è tornata verso i valori basali nonostante la prosecuzione della terapia.

Transaminasi aumentate
Negli studi controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2), per un periodo fino a 12 settimane, incrementi dei valori delle transaminasi ALT (> 3 × ULN) sono stati osservati nello 0,7% dei pazienti trattati con 75 mg, nello 0,2% dei pazienti trattati con 45 mg e nello 0,0% dei pazienti trattati con placebo. Incrementi dei valori delle transaminasi AST (> 3 × ULN) sono stati osservati nello 0,5% dei pazienti trattati con 75 mg o 45 mg e nello 0,2% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte di tali aumenti è risultata transitoria.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Povorcitinib è stato somministrato negli studi clinici fino a singole dosi orali di 450 mg una volta al giorno (pari a 6 volte la dose di 75 mg una volta al giorno, raccomandata nell'uomo) e a dosi orali multiple fino a 120 mg una volta al giorno per 10 giorni. Le reazioni avverse sono risultate

paragonabili a quelle osservate con dosi inferiori e non sono state identificate tossicità specifiche. Nei partecipanti adulti sani, i dati di farmacocinetica indicano che oltre il 90% della dose somministrata, per dosi fino a 450 mg, si prevede venga eliminato entro 5 giorni.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per la comparsa di segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8) e di instaurare immediatamente un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori della Janus chinasi (JAK), Codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Povorcitinib è un inibitore della Janus chinasi1 (JAK1). JAK1 appartiene alla famiglia delle Janus chinasi (JAK), che comprende anche JAK2, JAK3 e la tirosina chinasi 2 (TYK2). Le JAK trasmettono i segnali che si originano dalle interazioni fra citochine o fattori di crescita e i rispettivi recettori presenti sulla membrana cellulare. Nel contesto della cascata del segnale, le JAK fosforilano e attivano le proteine STAT (trasduttori del segnale e attivatori della trascrizione), che regolano l'espressione genica. Questo processo influenza le funzioni cellulari delle cellule immunitarie e l'ematopoiesi, in funzione delle specifiche isoforme di JAK coinvolte. Povorcitinib modula la cascata del segnale mediata da JAK1, impedendo la fosforilazione e l'attivazione delle proteine STAT ad essa associate. Inibendo l'attivazione delle cellule immunitarie mediata da citochine dipendenti da JAK1 (come IL-6, IL-2 e IL-22), povorcitinib attenua l'infiammazione cutanea e sistemica associata alla idrosadenite suppurativa.

Effetti farmacodinamici

Inibizione della fosforilazione di STAT3 indotta da IL-6
Nei volontari sani, la somministrazione orale di povorcitinib ha determinato un'inibizione dose-dipendente di STAT3 indotta da IL-6 (pSTAT3), un marcatore farmacodinamico del segnale mediato da JAK1. La massima inibizione è stata osservata tra 1 e 6 ore dopo la somministrazione.

Proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP)
Riduzioni dei livelli sierici di hsCRP rispetto al basale, un biomarcatore infiammatorio principalmente indotto dal segnale di IL-6 attraverso la via JAK1, sono state osservate con povorcitinib già alla prima visita dello studio (3ª settimana).

Elettrofisiologia del cuore
In uno studio sull'intervallo QT controllato con placebo e con controllo positivo, è stato valutato il potenziale di prolungamento dell'intervallo QT di povorcitinib in soggetti sani, dopo la somministrazione di una dose singola di 450 mg. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sull'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di povorcitinib sono state valutate in 1227 pazienti adulti con idrosadenite suppurativa (HS), da moderata a severa, in due studi di fase 3, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (STOP-HS1 e STOP-HS2). I pazienti dovevano avere una diagnosi di HS (stadio II o III secondo Hurley) da almeno 3 mesi ed era richiesto che presentassero, al basale, un minimo di 5 lesioni infiammatorie (ossia ascessi più noduli infiammatori (AN)) localizzate in almeno 2 sedi anatomiche. I pazienti dovevano avere una storia di risposta inadeguata a un ciclo di almeno 3 mesi di 1 o più terapie sistemiche convenzionali per HS (antibiotico orale o medicinale biologico),

oppure aver manifestato intolleranza o presentare una controindicazione a una terapia sistemica convenzionale per HS. Tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento sistemico precedente; il 96% aveva ricevuto una precedente terapia antibiotica orale e il 37% una precedente terapia biologica (prevalentemente adalimumab). In totale, 330 pazienti costituivano la popolazione aggregata *post-anti-TNF*, definita come pazienti con una storia di risposta inadeguata a un ciclo di almeno 3 mesi di 1 o più medicinali biologici anti-TNF per HS, oppure che avevano manifestato intolleranza o presentavano una controindicazione a un medicinale biologico anti-TNF per HS.

Negli studi STOP-HS1 e STOP-HS2, i pazienti sono stati randomizzati, secondo un rapporto 1:1:1, a ricevere povorcitinib 45 mg una volta al giorno, povorcitinib 75 mg una volta al giorno per 54 settimane, oppure placebo una volta al giorno fino alla 12ª settimana, seguito da povorcitinib 45 mg una volta al giorno o povorcitinib 75 mg una volta al giorno fino alla 54ª settimana. Al fine di valutare l'impiego di povorcitinib in monoterapia, durante il periodo controllato con placebo non è stato consentito l'uso concomitante di antibiotici sistemici per l'HS, salvo come terapia di salvataggio (in tali casi i pazienti sono stati considerati *non responder*).

L'obiettivo primario *(primary endpoint)* in entrambi gli studi era la proporzione di pazienti che raggiungevano la *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50 (HiSCR50*) alla 12ª settimana, definita come una riduzione di almeno il 50% del numero totale di ascessi e noduli infiammatori senza alcun aumento del numero di ascessi o di tunnel drenanti, rispetto al basale. Gli obiettivi secondari *(secondary endpoints)* chiave, comprendevano la proporzione di pazienti che raggiungevano HiSCR75 alla 12ª settimana, la proporzione di pazienti che raggiungevano Skin Pain NRS30 *(Skin Pain numerical rating scale)* alla 12ª settimana tra quelli con un punteggio ≥ 3 alla scala numerica del dolore cutaneo (Skin Pain NRS), al basale, e la proporzione di pazienti che presentavano una riacutizzazione entro la 12ª settimana.

Le analisi predefinite forniscono dati relativi alla popolazione *post-anti-TNF* indicata. STOP-HS1 ha valutato 608 pazienti e STOP-HS2 ha valutato 619 pazienti. Di questi, rispettivamente, 154 pazienti (25,3%) e 176 pazienti (28,4%), costituivano la popolazione *post-anti-TNF*. Le caratteristiche basali di questo gruppo erano coerenti nei due studi e riflettevano una popolazione con HS da moderata a severa. Nella popolazione aggregata *post-anti-TNF*, adalimumab era la terapia biologica più frequentemente impiegata in precedenza e l'87,6% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia antibiotica orale. La durata media della malattia era di 12,3 anni. Le proporzioni di pazienti in Hurley Stadio II e Stadio III erano, rispettivamente, del 52% (48,7% in STOP-HS1 e 55,1% in STOP-HS2) e del 48% (51,3% in STOP-HS1 e 44,9% in STOP-HS2). Il conteggio medio di ascessi e noduli infiammatori (AN) era pari a 14,4, mentre il numero medio di tunnel drenanti era 3,7. Il punteggio medio alla scala Skin Pain NRS era pari a 6,0. Il 63% dei pazienti era di sesso femminile e l'età media complessiva era di 38,6 anni. Il 73% dei pazienti era bianco e il 14% nero o afroamericano. La maggior parte dei pazienti era costituita da fumatori attuali (45,5%) o ex fumatori (17,9%) e il 61,5% presentava un IMC (indice di massa corporea) ≥ 30 kg/m^2.

Risposta clinica nella popolazione post-anti-TNF
Il trattamento con povorcitinib ha determinato, alla 12ª settimana, un miglioramento dell'attività della malattia rispetto al placebo (Tabella 3). Nella popolazione ITT *(Intention-to-Treat population),* aggregata *post-anti-TNF*, la proporzione di pazienti che hanno raggiunto HiSCR50 alla 12ª settimana è risultata superiore nei gruppi povorcitinib 45 mg e 75 mg, rispetto al gruppo placebo (Tabella 3). Le risposte cliniche si sono mantenute fino alla 54ª settimana.

Tabella 3: Risposta alla 12ª settimana negli studi STOP-HS1 e STOP-HS2 (popolazione ITT *post-anti-TNF*)

	Dati aggregati (STOP-HS1 e STOP-HS2)		
	Placebo una volta al giorno (N=98)	**Povorcitinib 45 mg una volta al giorno (N=118)**	**Povorcitinib 75 mg una volta al giorno (N=114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Differenza nel tasso di risposta (IC al 95%)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Differenza nel tasso di risposta (IC al 95%)[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 (%) Differenza nel tasso di risposta (IC al 95%)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6, 19,9)
Riacutizzazione[e,f], n (%) Differenza nel tasso di risposta (IC al 95%)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) − 15,4 (−28,0, −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4, −6,3)

[a] HiSCR50 è stato definito come una riduzione di almeno il 50% nel conteggio delle lesioni infiammatorie (AN), rispetto al basale, senza alcun aumento nel numero di ascessi o di tunnel drenanti.

[b] IC nominali al 95%.

[c] HiSCR75 è definito come una riduzione di almeno il 75% nel conteggio delle lesioni infiammatorie (AN), rispetto al basale, senza alcun aumento del numero di ascessi o di tunnel drenanti.

[d] La valutazione degli obiettivi *(endpoints)* del dolore cutaneo è stata effettuata nei pazienti dello studio che, al basale, presentavano un punteggio Skin Pain NRS ≥ 3. Skin Pain NRS30 è stato definito come una riduzione di almeno il 30% rispetto al basale e di almeno 1 punto nel punteggio Skin Pain NRS. Per l'analisi aggregata degli studi STOP-HS1 e STOP-HS2: N=80 per placebo, N=102 per povorcitinib 45 mg QD e N=100 per povorcitinib 75 mg QD.

[e] Una riacutizzazione è stata definita come un aumento di almeno il 25% nel conteggio totale delle lesioni infiammatorie (AN) rispetto al basale e un incremento di almeno 2 nel conteggio totale delle AN rispetto al basale; i dati rappresentano la proporzione di pazienti che hanno presentato una riacutizzazione nell'arco di 12 settimane.

[f] I pazienti che interrompevano il trattamento per qualsiasi motivo, oppure che ricevevano antibiotici sistemici per HS o altri medicinali non consentiti entro la 12ª settimana, venivano considerati come *non responders* o come pazienti che avevano avuto una riacutizzazione.

Risposta clinica nella popolazione ITT complessiva
L'obiettivo primario *(primary endpoint)* (HiSCR50 alla 12ª settimana) nella popolazione ITT complessiva è risultato statisticamente significativo in entrambi gli studi STOP-HS1 e STOP-HS2 e per entrambe le dosi di povorcitinib (45 mg e 75 mg).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Povofortay in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della HS (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione orale in dose singola o multipla, povorcitinib viene assorbito con un T_{max} mediano compreso tra 2 e 4 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario *(steady state)* vengono raggiunte entro 9 giorni, con un rapporto di accumulo compreso tra 2,2 e 2,6 volte. La somministrazione concomitante di povorcitinib con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a povorcitinib ai livelli di dose di 45 mg o 75 mg (aumento dell'$AUC_{0-\infty}$ dell'8%–14% e della C_{max} del 6%–13%). Negli studi clinici, povorcitinib è stato

somministrato indipendentemente dai pasti. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la farmacocinetica di povorcitinib è risultata lineare nell'intervallo di dose valutato (6 mg–225 mg).

Concentrazioni del medicinale nella cute
In soggetti sani, a seguito della somministrazione orale di povorcitinib 75 mg una volta al giorno, le concentrazioni del medicinale nel tessuto cutaneo e nel plasma sono risultate simili per almeno 7 giorni (168 ore) dopo l'ultima dose.

Distribuzione

Povorcitinib presenta un elevato legame alle proteine plasmatiche, con una frazione non legata umana *ex vivo* pari al 6,4%. Povorcitinib presenta una distribuzione limitata nelle cellule ematiche, con un rapporto di radioattività totale sangue/plasma compreso tra 0,656 e 0,887. Povorcitinib presenta un elevato legame alle proteine cutanee, con una frazione non legata pari al 4,2% nell'omogenato di cute umana dermatomizzata (epidermide più derma). Nei pazienti con HS, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione stimato (Vd/F) è risultato pari a 285,9 L.

Biotrasformazione

I risultati degli studi di fenotipizzazione *in vitro* dei CYP e di profilazione dei metaboliti hanno mostrato che povorcitinib è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con contributi minori da parte di UGT1A4 e UGT1A3. In uno studio nell'uomo con medicinale radiomarcato, povorcitinib immodificato costituiva, nel plasma, il 69,3% della radioattività totale, mentre l'unico metabolita principale (M12, derivante dalla N-glucuronidazione del gruppo dimetil-pirazolo), rappresentava il 25,9% della radioattività totale circolante. L'attività farmacologica di povorcitinib è attribuibile alla molecola madre. Non sono stati identificati metaboliti attivi di povorcitinib.

Eliminazione

Dopo una singola somministrazione orale di [^{14}C]-povorcitinib, la radioattività è stata escreta principalmente con le feci (59,2%), e una percentuale inferiore è stata escreta con le urine (30,6%). Il povorcitinib immodificato è risultato l'analita più abbondante rilevato negli escreti umani (7,1% nelle urine e 29,1% nelle feci), mentre il metabolita più abbondante (M3, prodotto dell'idrossilazione del gruppo dimetil-bipirazolico) rappresentava il 12% della dose somministrata. L'emivita terminale media di eliminazione di povorcitinib variava da 27 a 35 ore.

Popolazioni speciali

Peso corporeo, età, sesso ed etnia
Peso corporeo, età, sesso ed etnia, non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a povorcitinib.

Compromissione renale
Nei soggetti con compromissione renale severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato compreso tra 15 e 29 mL/min/1,73 m^2), la C_{max} di povorcitinib è risultata inferiore del 21%, mentre l'AUC è risultata superiore del 20% rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale, con eGFR calcolato mediante formula MDRD (Modifica della dieta nella malattia renale/*Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD). Tali variazioni dell'esposizione non sono considerate clinicamente rilevanti. Nei soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa (tasso di filtrazione glomerulare stimato compreso tra 15 e 89 mL/min/1,73 m^2), non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei soggetti con ESRD, la C_{max} di povorcitinib è risultata inferiore, rispettivamente, del 36% e del 31% e l'AUC inferiore del 40% e del 26% prima e dopo l'emodialisi, rispetto ai soggetti con normale funzionalità renale. L'emodialisi non ha avuto alcun impatto sulla farmacocinetica di povorcitinib. Queste variazioni dell'esposizione non sono considerate clinicamente rilevanti e non vi sono problemi di sicurezza riconducibili alla lieve riduzione dell'esposizione plasmatica.

Nei soggetti con ESRD, inclusi quelli sottoposti a emodialisi, non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica
Nei soggetti con compromissione epatica moderata, l'AUC e la C_{max} plasmatiche di povorcitinib (totale o non legato) sono risultate simili a quelle dei soggetti sani con normale funzionalità epatica. Nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (classi Child-Pugh A e B), non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei soggetti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C), la C_{max} e l'AUC di povorcitinib non legato sono risultate superiori, rispettivamente, di circa il 40% e il 76% rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Nei soggetti con compromissione epatica severa la dose massima raccomandata è di 45 mg al giorno, a causa dell'aumentata esposizione della frazione non legata (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale carcinogeno, i dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo.

Tossicità generale

Negli studi non clinici di tossicologia a dosi ripetute sono stati osservati effetti sul sistema immunitario e su quello ematopoietico, attribuiti alle proprietà farmacologiche di povorcitinib (inibizione di JAK).

In uno studio di tossicità di 1 mese nel ratto Sprague-Dawley e in uno studio di 3 mesi nel ratto Long-Evans, di età paragonabile a quella degli adolescenti ≥ 12 anni, sono state osservate alterazioni microscopiche transitorie e reversibili a carico dell'osso [pari a 40 volte l'AUC umana alla dose massima raccomandata (MRHD) di 75 mg]. Non sono state osservate alterazioni ossee a dosi simili negli studi di tossicità di 3 e 6 mesi nel ratto (fino a 42 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg). Negli studi di tossicità a dosi ripetute nel cane (animali di età paragonabile a quella degli adolescenti ≥ 12 anni; fino a 9 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg), non sono state osservate alterazioni a carico dell'osso.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Negli studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce, nei ratti maschi, povorcitinib non ha mostrato effetti sulla fertilità né sulla spermatogenesi (a esposizioni fino a 37 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg). Povorcitinib ha determinato effetti avversi sulla fertilità femminile (riduzione dell'indice di fertilità, del numero di corpi lutei e dei siti di impianto, con aumento delle perdite pre- e post-impianto). Questi effetti si sono risolti dopo 3 settimane dall'interruzione del trattamento. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità con esposizioni pari a 0,9 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg.

Negli studi sullo sviluppo embrio-fetale, la somministrazione orale di povorcitinib a ratti femmine gravide e coniglie gravide, ha determinato, in entrambe le specie, una riduzione della sopravvivenza embrio-fetale (perdita post-impianto) e una diminuzione del peso fetale. Nei ratti è stata osservata una aumentata incidenza di una comune modifica scheletrica (coste rudimentali della 14ª coppia). Sia nel ratto che nel coniglio, non sono state osservate malformazioni fetali direttamente correlate a povorcitinib. Nei conigli è stata osservata una aumentata incidenza di una malformazione di fondo comune (onfalocele), ritenuta secondaria agli effetti sul peso fetale. Nel ratto e nel coniglio, Povorcitinib non ha mostrato effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale a esposizioni, rispettivamente, fino a 4,1 e 4,9 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, in ratti femmine gravide trattate con la dose elevata (con esposizioni pari a 16 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg), sono stati osservati segni di distocia con prolungamento del parto. A tale dose, la prole ha mostrato un peso corporeo inferiore e una ridotta sopravvivenza post-natale. La limitata funzionalità degli arti anteriori e posteriori, in linea con i riscontri necroscopici di zampe malruotate e variazioni scheletriche quali ossa degli arti piegate o deformi, ha causato la morte precoce della prole al giorno post-natale (PND) 21. Con esposizioni pari a 0,6 volte l'AUC umana alla MRHD di 75 mg, non sono state osservate tossicità materna o dello sviluppo. L'esposizione a povorcitinib è stata confermata nella prole durante il periodo di allattamento. Il rapporto medio tra i livelli plasmatici di povorcitinib nei piccoli F1 e nelle femmine F0, misurato 2 ore dopo la dose al giorno post-natale (PND) 10, variava da 0,08 a 0,2.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (tipo A)
Ipromellosa
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Copovidone (E1208)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Trigliceridi a catena media
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film

Ipromellosa (E464)
Copovidone (E1208)
Titanio diossido (E171)
Macrogol (E1521)
Trigliceridi a catena media
Ferro Ossido rosso (E172)
Blu brillante FCF (E133)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/Alluminio contenente 14 compresse rivestite con film. Ogni scatola contiene 28 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(i) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Povofortay in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del programma educazionale, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma ha l'obiettivo di migliorare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei pazienti riguardo ai rischi di herpes zoster, altre infezioni gravi e opportunistiche, tossicità embrio-fetale in caso di esposizione in utero (rischio in gravidanza), tumori maligni, cancro della cute (escl. melanoma), eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e TEV, e alle modalità per gestire tali rischi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Povofortay è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/o chi si occupa di assisterli *(caregiver)* che intendono prescrivere, dispensare o utilizzare Povofortay abbiano accesso al/abbiano ricevuto il seguente pacchetto di materiale educazionale:

Il materiale educazionale destinato agli operatori sanitari deve contenere:
• Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
• Guida destinata agli operatori sanitari
• Scheda del paziente (PC)

La **Guida destinata agli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Un'introduzione generale che evidenzi come la Guida destinata agli operatori sanitari contenga informazioni importanti a supporto del dialogo con i pazienti al momento della prescrizione di povorcitinib. L'opuscolo fornisce inoltre indicazioni sui passi da intraprendere per ridurre il rischio del paziente in relazione ai principali aspetti di sicurezza di povorcitinib.
- Indicazioni relative all'indicazione terapeutica e la posologia, fornite per ribadire in quali pazienti povorcitinib deve essere utilizzato.
- Informazione destinata agli operatori sanitari per informare i pazienti dell'importanza della scheda del paziente.
- Uso nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni
    - Informazione volta a rafforzare la comunicazione relativa ai rischi in tali pazienti e all'utilizzo della dose di 45 mg.

- *Rischio di tossicità embrio-fetale a seguito di esposizione in utero*
    - Informazione volta a comunicare che i dati disponibili sull'uso di povorcitinib nelle donne in gravidanza sono limitati.
    - Dettagli su come ridurre il rischio di esposizione nelle donne in età fertile durante la gravidanza, sulla base delle seguenti indicazioni: povorcitinib è controindicato durante la gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per 4 settimane dopo l'ultima dose di povorcitinib; le pazienti devono essere avvisate di informare immediatamente il proprio operatore sanitario se sospettano di essere in stato di gravidanza o se una gravidanza è confermata.

- *Rischio di herpes zoster*
    - Informazione che evidenzi il rischio di herpes zoster durante il trattamento con povorcitinib.
    - Dettagli per informare i pazienti sui segni e sintomi di infezione di cui devono essere consapevoli, affinché possano rivolgersi tempestivamente all'assistenza medica.

- *Rischio di infezioni gravi e opportunistiche*
    - Informazione che evidenzi il rischio di infezioni durante il trattamento con povorcitinib.
    - Indicazione che povorcitinib non deve essere utilizzato in pazienti con infezioni sistemiche gravi in fase attiva.
    - Informazione che evidenzi l'aumentato rischio di infezioni gravi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni.
    - Dettagli su come ridurre il rischio di infezione attraverso specifiche misure cliniche (quali parametri di laboratorio devono essere considerati per stabilire quando iniziare il trattamento con povorcitinib; lo screening per la tubercolosi (TB) e l'immunizzazione dei pazienti secondo le linee guida locali; l'interruzione di povorcitinib qualora si sviluppi un'infezione).
    - Informazione che evidenzi la necessità di evitare la somministrazione di vaccini vivi prima e durante il trattamento con povorcitinib.

- Dettagli per informare i pazienti sui segni e sintomi di infezione di cui devono essere consapevoli, affinché possano rivolgersi tempestivamente all'assistenza medica.

- *Rischio di tumori maligni e cancro della cute (escl. melanoma)*
  - Informazione che evidenzi come nei pazienti ad elevato rischio di tumori maligni, povorcitinib deve essere utilizzato esclusivamente qualora non siano disponibili alternative terapeutiche adeguate, fornendo esempi di pazienti che possono essere considerati ad alto rischio.
  - Informazione volta a rafforzare la raccomandazione che nei pazienti con fattori di rischio deve essere utilizzata la dose minima efficace (45 mg).
  - Promemoria sulla necessità che i pazienti siano sottoposti a esami periodici della pelle.

- *Rischio di MACE (eventi avversi cardiovascolari maggiori)*
  - Informazione che evidenzi come nei pazienti ad elevato rischio di MACE, povorcitinib deve essere impiegato esclusivamente in assenza di alternative terapeutiche appropriate, fornendo esempi di pazienti che possono essere classificati come ad alto rischio.
  - Informazione volta a rafforzare la raccomandazione che nei pazienti con fattori di rischio deve essere utilizzata la dose minima efficace (45 mg).
  - Informazione che evidenzi la necessità di monitorare e gestire i lipidi secondo le linee guida cliniche.

- *Rischio di tromboembolia venosa*
  - Esempi dei fattori di rischio che possono esporre un paziente a un rischio più elevato di eventi tromboembolici venosi (TEV, inclusi TVP e EP) e nei quali, per l'uso di povorcitinib, è necessaria cautela.
  - L'avvertenza di prestare particolare attenzione nei pazienti ad alto rischio, durante il trattamento con povorcitinib.
  - Informazione volta a rafforzare la raccomandazione che nei pazienti con fattori di rischio deve essere utilizzata la dose minima efficace (45 mg).
  - Informazione che evidenzi la necessità di rivalutare periodicamente i pazienti per individuare possibili modifiche del rischio di TEV.
  - Informazione che evidenzi la necessità di interrompere povorcitinib, procedere alla valutazione clinica e instaurare un trattamento adeguato di TEV, qualora compaiano caratteristiche cliniche indicative di trombosi venosa profonda o embolia polmonare.

Il pacchetto informativo destinato al paziente deve contenere:
• Foglio illustrativo
• Scheda del paziente (PC)

La **scheda del paziente** deve contenere i seguenti elementi chiave:
- Recapiti del medico prescrittore di Povofortay.
- Informazione che indichi che la scheda del paziente deve essere portata con sé in ogni momento e condivisa con tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza del paziente (ad es., medici prescrittori non coinvolti nella prescrizione di povorcitinib, operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.).
- Informazione che descriva Povofortay (ossia che cos'è e a cosa serve).
- Rischi di infezioni:
  - Descrizione dei segni e sintomi di infezione di cui il paziente deve essere consapevole, affinché possa rivolgersi tempestivamente al proprio operatore sanitario.
  - Informazione volta ad avvisare i pazienti e gli operatori sanitari del rischio associato alla somministrazione di vaccini vivi immediatamente prima e durante il trattamento con Povofortay, includendo esempi di vaccini vivi.
- Rischio di coaguli di sangue nelle vene o nei polmoni:

    - Descrizione dei segni e sintomi di coaguli di sangue nelle vene (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare) di cui il paziente deve essere consapevole, affinché possa rivolgersi immediatamente al proprio operatore sanitario.
- Rischio di cardiopatia:
    - Descrizione dei segni e sintomi di cardiopatia di cui il paziente deve essere consapevole, affinché possa rivolgersi tempestivamente al proprio operatore sanitario.
- Promemoria sul rischio di cancro. In merito al promemoria sul cancro della cute, con l'indicazione di informare il medico qualora il paziente noti la comparsa di nuove formazioni cutanee.
- Informazione che descriva come ridurre il rischio di esposizione durante la gravidanza nelle donne in età fertile.
    - Povofortay è controindicato durante la gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e per almeno 4 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Povofortay, e devono essere avvisate di informare immediatamente il proprio operatore sanitario se sospettano uno stato di gravidanza o se una gravidanza è confermata.
        - Informazione che ricordi l'uso della contraccezione, la controindicazione di Povofortay in gravidanza e la necessità di informare il proprio operatore sanitario in caso di gravidanza durante la terapia con Povofortay.
- Informazione che descriva la necessità del monitoraggio di laboratorio.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film
povorcitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di povorcitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non dividere, frantumare o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2067/001 28 compresse rivestite con film
EU/1/26/2067/002 98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

povofortay 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Povofortay 45 mg compresse
povorcitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte (come logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film
povorcitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di povorcitinib (come fosfato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Non dividere, frantumare o masticare la compressa.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/26/2067/003 28 compresse rivestite con film
EU/1/26/2067/004 98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

povofortay 75 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Povofortay 75 mg compresse
povorcitinib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Incyte (come logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Povofortay 45 mg compresse rivestite con film
Povofortay 75 mg compresse rivestite con film
povorcitinib

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Povofortay e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Povofortay
3. Come prendere Povofortay
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Povofortay
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Povofortay e a cosa serve

Cos'è Povofortay
Povofortay contiene il principio attivo povorcitinib, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori della Janus chinasi che aiutano a ridurre l'infiammazione.

Povofortay è utilizzato per trattare una malattia chiamata idrosadenite suppurativa, talvolta chiamata anche acne inversa. È utilizzato negli adulti la cui condizione non è migliorata in misura sufficiente con altri medicinali noti come terapia anti-TNF oppure che non possono ricevere trattamento con tali medicinali.

L'idrosadenite suppurativa è una malattia infiammatoria cronica della pelle che provoca lesioni dolorose, tra cui:
- noduli (bozzi)
- ascessi (foruncoli pieni di liquido)
- tunnel (canali sotto la pelle che si formano quando i noduli o i foruncoli arrivano a unirsi) dai quali può fuoriuscire liquido (perdita), causando odore sgradevole o prurito.

La malattia colpisce più comunemente aree specifiche della pelle, come quelle sotto la mammella, ascelle, parte interna delle cosce, inguine e glutei. Nelle aree interessate possono comparire cicatrici.

Il principio attivo di Povofortay, povorcitinib, agisce riducendo l'attività di un enzima (proteina) dell'organismo chiamato "JAK1" (Janus chinasi 1), coinvolto nei processi infiammatori. Riducendo l'attività di questo enzima, povorcitinib contribuisce a ridurre le lesioni e il dolore causati dall'idrosadenite suppurativa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Povofortay

Non prenda Povofortay
- se è allergico a povorcitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una grave infezione in fase attiva, inclusa la tubercolosi.
- se è una donna in gravidanza o se sta allattando.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista prima di prendere Povofortay se lei:
- ha più di 65 anni. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni possono essere esposti a un aumentato rischio di infezioni, problemi cardiaci, incluso attacco cardiaco, e alcuni tipi di cancro. Il medico valuterà con lei se Povofortay è appropriato per il suo caso.
- ha un'infezione o se sviluppa spesso infezioni. Informi il medico se manifesta sintomi di un'infezione, come febbre, ferite diverse da quelle normalmente causate dall'idrosadenite suppurativa, sensazione di stanchezza maggiore del solito o problemi dentali. Povofortay può ridurre la capacità dell'organismo di combattere le infezioni, può peggiorare un'infezione già presente o aumentare la probabilità di svilupparne una nuova. Se soffre di diabete o se ha una età pari o superiore a 65 anni, può avere un rischio maggiore di sviluppare infezioni.
- ha, o ha avuto, la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con una persona affetta da tubercolosi. Il medico la sottoporrà a un test per la tubercolosi prima di iniziare il trattamento con Povofortay e potrà ripetere il test durante il trattamento. Informi il medico se durante il trattamento con Povofortay sviluppa tosse persistente, febbre, sudorazioni notturne o perdita di peso, poiché questi possono essere segni di tubercolosi.
- ha avuto un'infezione da herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio), poiché Povofortay potrebbe favorirne la ricomparsa. Informi il medico se manifesta un'eruzione cutanea dolorosa con vescicole, poiché queste potrebbero essere un segno di herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio).
- ha, o ha avuto, l'epatite B o l'epatite C.
- ha ricevuto di recente o se ha in programma di ricevere una vaccinazione. Questo perché alcuni vaccini, noti come vaccini vivi, non sono raccomandati durante il trattamento con Povofortay.
- ha, o ha avuto in passato, un cancro, fuma o ha fumato in passato. Il medico valuterà con lei se Povofortay è appropriato per il suo caso.
- Nei pazienti trattati con Povofortay è stato osservato cancro della pelle diverso dal melanoma. Il medico potrebbe raccomandarle di sottoporsi a esami regolari della pelle durante il trattamento con Povofortay. Informi il medico se compaiono nuove lesioni della pelle durante o dopo il trattamento, oppure se le lesioni già presenti cambiano aspetto.
- ha, o ha avuto, problemi cardiaci. Il medico valuterà con lei se Povofortay è appropriato per il suo caso.
- se ha sofferto di coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare), oppure se presenta un rischio aumentato di svilupparli (ad esempio, se ha recentemente subito un intervento chirurgico importante, se utilizza contraccettivi ormonali o terapia ormonale sostitutiva, o se a lei o ai suoi familiari più prossimi è stato diagnosticato un disturbo della coagulazione). Il medico valuterà con lei se Povofortay è appropriato per il suo caso. Informi il medico se compaiono gonfiore a una gamba o a un braccio, dolore o sensibilità a una gamba, oppure arrossamento o alterazioni del colore a una gamba o a un braccio, dolore al torace o alla parte superiore della schiena, respiro affannoso o difficoltà nella respirazione, poiché questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.

Esami del sangue
Il medico effettuerà esami del sangue prima o durante il trattamento con Povofortay e, se necessario, potrà adeguare il trattamento.

Bambini e adolescenti
Non somministri Povofortay a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Povofortay
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché alcuni medicinali possono ridurre l'efficacia di Povofortay oppure aumentare il rischio di effetti indesiderati. È molto importante che parli con il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- claritromicina, rifampicina o eritromicina: medicinali utilizzati per trattare infezioni batteriche
- itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo o fluconazolo: medicinali utilizzati per trattare infezioni fungine
- cenobamato, fenobarbital, fenitoina o primidone: medicinali utilizzati per trattare le convulsioni
- metamizolo: medicinale utilizzato per trattare il dolore
- ciclosporina, immunomodulatori biologici o altri inibitori sistemici della Janus chinasi: medicinali che agiscono sul sistema immunitario.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Contraccezione nelle donne
Se è una donna in età fertile, utilizzi un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Povofortay e per almeno 4 settimane dopo l'ultima dose. Il medico può consigliarle i metodi di contraccezione più adatti.

Gravidanza
Non usi Povofortay se è in corso una gravidanza, poiché può causare danni al nascituro. Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza durante il trattamento.

Allattamento
Non usi Povofortay durante l'allattamento, poiché non è noto se questo medicinale venga escreto nel latte materno o se possa avere effetti sui bambini allattati con latte materno.

Fertilità
L'effetto di povorcitinib sulla fertilità umana non è stato studiato. Gli studi sugli animali indicano che Povofortay può causare, nelle donne in età fertile, temporanei problemi di fertilità. Questo effetto si risolve dopo l'interruzione del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non si prevede che Povofortay influisca sulla capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

Povofortay contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Povofortay

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Dose raccomandata
La dose raccomandata di Povofortay è di 45 mg o 75 mg una volta al giorno. Il medico stabilirà la dose più adatta per lei, sulla base della sua condizione e della sua storia clinica. In base alla sua risposta al trattamento, il medico potrebbe raccomandare ulteriori aggiustamenti della dose.

Deglutisca la compressa intera con o senza cibo. Non frantumi, divida o mastichi la compressa.
Il medico stabilirà per quanto tempo dovrà assumere Povofortay.

Si rivolga al medico se non nota miglioramenti dopo 12 settimane di trattamento.

Se prende più Povofortay di quanto deve
Si rivolga al medico quanto prima.

Se dimentica di prendere Povofortay
- Prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda, eccetto nel caso in cui manchino meno di 12 ore per la dose successiva.
- Se la dose successiva è prevista tra meno di 12 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva come di consueto quando sarà il momento.
- Non prenda una dose doppia per compensare la compressa dimenticata.

Se interrompe il trattamento con Povofortay
Non interrompa l'assunzione di Povofortay senza prima parlarne con il medico. Se interrompe il trattamento, i sintomi dell'idrosadenite suppurativa potrebbero ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico.

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)
- infezioni delle vie respiratorie superiori (naso e gola)
- acne

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)
- infiammazione dei follicoli piliferi (follicolite)
- infezione delle vie urinarie
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo), evidenziati dagli esami del sangue
- mal di testa
- livelli aumentati della creatinfosfochinasi nel sangue (CPK) (un enzima rilasciato nel sangue quando il muscolo è danneggiato)

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)
- fuoco di sant'Antonio (herpes zoster; eruzione vescicolare dolorosa in una parte del corpo)
- riduzione del numero dei globuli bianchi, evidenziata dagli esami del sangue
- riduzione del numero di piastrine, evidenziata dagli esami del sangue
- aumento degli enzimi epatici, evidenziato dagli esami del sangue (aumento di ALT e AST)

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Povofortay

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Povofortay
Il principio attivo è povorcitinib.

Povofortay 45 mg compresse
- Ogni compressa contiene povorcitinib fosfato, equivalente a 45 mg di povorcitinib.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato (tipo A), ipromellosa, magnesio stearato (vedere paragrafo 2 "Povofortay contiene sodio")
  - Rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), copovidone (E1208), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), trigliceridi a catena media, ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)

Povofortay 75 mg compresse
- Ogni compressa contiene povorcitinib fosfato, equivalente a 75 mg di povorcitinib.
- Gli altri componenti sono:
  - Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato (tipo A), ipromellosa, magnesio stearato (vedere paragrafo 2 "Povofortay contiene sodio")
  - Rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), copovidone (E1208), titanio diossido (E171), macrogol (E1521), trigliceridi a catena media, blu brillante FCF (E133) e ferro ossido rosso (E172)

Descrizione dell'aspetto di Povofortay e contenuto della confezione
Povofortay 45 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale, di colore da rosa chiaro a rosa, di circa 16 mm x 8 mm, con impresso "INCY" su un lato e "45" sull'altro.

Povofortay 75 mg compresse rivestite con film sono compresse di forma ovale, di colore da viola chiaro a viola, di circa 16 mm x 8 mm, con impresso "INCY" su un lato e "75" sull'altro.

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PCTFE/Alluminio. Ogni astuccio contiene 28 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.