I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes
Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg povorcitiniba (*povorcitinib*) (fosfāta veidā).

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg povorcitiniba (*povorcitinib*) (fosfāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes

Gaiši rozā vai rozā, ovāla tablete aptuveni 16 mm x 8 mm izmērā ar iegravējumu "INCY" vienā pusē un "45" otrā pusē.

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes

Gaiši violeta vai violeta, ovāla tablete aptuveni 16 mm x 8 mm izmērā ar iegravējumu "INCY" vienā pusē un "75" otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Povofortay ir paredzēts aktīva, vidēji smaga un smaga strutojoša hidradenīta (inversās aknes) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz anti-TNF terapiju, kuri to nepanes vai kuriem tā ir kontrindicēta.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi strutojoša hidradenīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Deva ir 45 mg vai 75 mg vienu reizi dienā atkarībā no individuālā pacienta īpašībām:
- Pacientiem ar paaugstinātu vēnu trombembolijas (VTE), nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiovascular events — MACE*) un ļaundabīgu audzēju risku ieteicama 45 mg deva vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacientiem ar lielu slimības slogu, kuriem nav paaugstināts VTE, *MACE* un ļaundabīgu audzēju risks, var būt piemērota 75 mg deva vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju uz 45 mg devu vienu reizi dienā arī var būt piemērota 75 mg deva vienu reizi dienā.
- Lai uzturētu atbildes reakciju, jālieto zemākā efektīvā deva.

Pacientiem, kuriem pēc 12 ārstēšanas nedēļām nav pierādījumu par terapeitisko ieguvumu, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana. Pacientiem, kuriem pēc 12 nedēļām novērota sākotnēja, daļēja atbildes reakcija, turpinot ārstēšanu, stāvoklis var uzlaboties.

Ja ir indicēta atkārtota ārstēšana ar povorcitinibu, jāievēro iepriekš minētās devas un ārstēšanas ilgums.

Ārstēšanas uzsākšana
Ārstēšanu ar povorcitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9$/l, absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) ir $< 1 \times 10^3/mm^3$ vai kuru hemoglobīna līmenis < 8 g/dl (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Laboratoriskā uzraudzība

Norādījumi par laboratorisko uzraudzību un devu lietošanas uzsākšanu vai pārtraukšanu ir sniegti 1. tabulā.

1. tabula. Norādījumi par laboratorijas testiem un uzraudzību

Laboratorijas tests	**Rīcība**	**Norādījumi par uzraudzību**
Pilna asinsaina, tai skaitā trombocītu skaits, hemoglobīna (Hb) līmenis un absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS)	Ārstēšana jāpārtrauc, ja trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^9$/l. Ārstēšanu drīkst atsākt, kad trombocītu skaits atkal kļūst lielāks par šo vērtību.	Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk atbilstoši pacientu individuālajai aprūpei.
	Ārstēšana jāpārtrauc, ja Hb ir < 8 g/dl. Ārstēšanu drīkst atsākt, kad Hb līmenis atkal kļūst augstāks par šo vērtību.	
	Ārstēšana jāpārtrauc, ja ANS ir $< 1 \times 10^3/mm^3$. Ārstēšanu drīkst atsākt, kad neitrofilo leikocītu skaits atkal kļūst lielāks par šo vērtību.	
Lipīdi	Pacienti jāuzrauga atbilstoši starptautiskajām klīniskajām hiperlipidēmijas vadlīnijām.	

Ārstēšanas pārtraukšana
Ja pacientam rodas nopietna infekcija, ārstēšana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devu lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama, lai novērstu laboratorisko rādītāju novirzes, kā aprakstīts 1. tabulā.

Izlaistas devas
Ja deva ir izlaista, pacientiem jānorāda lietot to pēc iespējas ātrāk, izņemot gadījumus, kad līdz nākamajai devai ir atlikušas mazāk nekā 12 stundas; šādā gadījumā pacientam izlaistā deva nav jālieto. Pēc tam devas jālieto saskaņā ar parasto grafiku.

Mijiedarbība
Pacientiem, kuri ilgstoši lieto spēcīgus sistēmiskus CYP3A4 inhibitorus, ieteicamā deva ir 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicama povorcitiniba vienlaicīga lietošana kopā ar ilgstoši lietotiem spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti
Pacientiem, kuri ir vismaz 65 gadus veci, ieteicamā deva ir 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tai skaitā terminālu nieru slimību, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem (C pakāpe pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem maksimālā ieteicamā deva ir 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Povorcitinibs nav piemērots lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem, lai ārstētu strutojošu hidradenītu.

Povorcitiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 12 līdz mazāk nekā 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan bez tā. Tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst sadalīt, saberzt vai sakošļāt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
Aktīvas nopietnas sistēmiskas infekcijas, tai skaitā aktīva tuberkuloze (TB) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas pacientiem: - kuri ir vismaz 65 gadus veci; - kuriem anamnēzē ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība vai citi kardiovaskulārā riska faktori (piemēram, pašreizējie vai bijušie ilgstošie smēķētāji); - ar ļaundabīga audzēja riska faktoriem (piemēram, esošu ļaundabīgu audzēju vai ļaundabīgu audzēju anamnēzē).

Nopietnas infekcijas

Ir ziņots par infekcijām, tai skaitā nopietnām infekcijām, pacientiem, kuri saņēma povorcitinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tā kā infekciju sastopamība ir lielāka gados vecākiem cilvēkiem un cukura diabēta slimnieku populācijā, ārstējot gados vecākus pacientus un pacientus ar cukura diabētu, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuru vecums ir vismaz 65 gadi, povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanu ar povorcitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu nopietnu infekciju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pirms povorcitiniba lietošanas uzsākšanas jāizvērtē ārstēšanas riski un ieguvumi pacientiem:
- ar hroniskām vai recidivējošām infekcijām;
- kuri ir nonākuši saskarsmē ar tuberkulozes slimnieku;
- kuriem ir nopietna vai oportūnistiska infekcija anamnēzē;
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmisku TB vai endēmiskām mikozēm, vai
- ar pamatslimībām, kas var padarīt uzņēmīgākus pret infekcijām.

Pacienti povorcitiniba lietošanas laikā un pēc tās rūpīgi jānovēro, lai noteiktu, vai neparādās infekcijas pazīmes un simptomi. Pacientam, kuram ārstēšanas laikā rodas jauna infekcija, jāveic savlaicīga un pilnīga diagnostiskā izmeklēšana, kā arī jāuzsāk atbilstoša pretmikrobu terapija. Pacients rūpīgi jāuzrauga, un ārstēšana ar povorcitinibu jāpārtrauc, ja pacientam nav atbildes reakcijas uz standarta terapiju. Ārstēšanu ar povorcitinibu var atsākt, kad infekcija tiek kontrolēta.

Tuberkuloze
Pirms povorcitiniba terapijas uzsākšanas pacientiem jāveic TB skrīnings. Povorcitinibu nedrīkst lietot pacienti ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir iepriekš neārstēta latenta TB, vai pacientiem ar TB infekcijas riska faktoriem pirms povorcitiniba lietošanas uzsākšanas jāapsver prettuberkulozes terapijas nepieciešamība. Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nerodas TB pazīmes un simptomi.

Vīrusu reaktivācija
Klīniskajos pētījumos ziņots par vīrusu, tai skaitā par herpesvīrusa (piemēram, *herpes zoster*) reaktivāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas *herpes zoster*, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, līdz epizode beidzas.

Vīrushepatīta skrīnings un reaktivācijas uzraudzība jāveic saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pirms ārstēšanas ar povorcitinibu sākšanas un tās laikā. Pacienti ar pierādītu B vai C hepatīta infekciju tika izslēgti no pētījumiem, kuros pētīts povorcitinibs. Ja ir pierādījumi par reaktivāciju, jākonsultējas ar hepatologu.

Ļaundabīgi audzēji

Ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem pacientiem, kuri saņem JAK inhibitorus, tai skaitā povorcitinibu.

Plaša mēroga randomizētā, tofacitiniba aktīvas kontroles (cita iekšķīgi lietojama JAK inhibitora) pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti vecumā no 50 gadiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, tofacitiniba lietošanas grupā tika novērota augstāka ļaundabīgu audzēju, jo īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (*non-melanoma skin cancer — NMSC*), sastopamība nekā audzēja nekrozes faktora (*tumour necrosis factor — TNF*) inhibitoru lietošanas grupā.

Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, kuri ir pašreizējie vai bijušie ilgstošie smēķētāji vai kuriem ir citi ļaundabīga audzēja riska faktori (piemēram, esošs ļaundabīgs audzējs vai ļaundabīgs audzējs anamnēzē), povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas.

Nemelanomas ādas vēzis (NMSC)
Ir ziņots par *NMSC* gadījumiem ar povorcitinibu ārstētiem pacientiem. Visiem pacientiem, jo īpaši tiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks, ieteicams periodiski pārbaudīt ādu.

Vēnu trombembolija

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozi (DVT) un plaušu emboliju (PE) pacientiem, kuri saņem povorcitinibu,

Plaša mēroga randomizētā, tofacitiniba aktīvas kontroles (cita iekšķīgi lietojama JAK inhibitora) pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti vecumā no 50 gadiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, no devas atkarīga augstāka VTE, tai skaitā DVT un PE, sastopamība tika novērota tofacitiniba lietošanas gadījumā, salīdzinot ar *TNF* inhibitoriem.

Pacientiem, kuriem ir kardiovaskulārā vai ļaundabīga audzēja riska faktori (skatīt arī 4.4. apakšpunkta sadaļas "Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi" un "Ļaundabīgi audzēji"), povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas.

Pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav saistīti ar kardiovaskulāro vai ļaundabīga audzēja risku, povorcitinibs jālieto piesardzīgi. Citi VTE riska faktori, kas nav saistīti ar kardiovaskulāro vai ļaundabīga audzēja risku, ietver iepriekšēju VTE, pacientus, kuriem veikta liela operācija, imobilizāciju, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājējterapijas lietošanu, iedzimtus koagulācijas traucējumus.

Ārstēšanas ar povorcitinibu laikā jāveic pacientu periodiska atkārtota izvērtēšana, lai noteiktu VTE riska izmaiņas.

Nekavējoties izvērtēt pacientus, kuriem ir VTE pazīmes un simptomi, un neatkarīgi no lietotās devas pārtraukt povorcitiniba lietošanu pacientiem ar aizdomām par VTE.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (*MACE*)

Pacientiem, kuri lietoja povorcitinibu, novēroti *MACE* gadījumi.

Plaša mēroga randomizētā, tofacitiniba aktīvas kontroles (cita JAK inhibitora) pētījumā, kurā piedalījās reimatoīdā artrīta pacienti vecumā no 50 gadiem, kuriem bija vismaz viens papildu kardiovaskulārā riska faktors, tofacitiniba lietošanas grupā tika novēroti biežāki *MACE*, ko definēja kā kardiovaskulāru slimību izraisītu nāvi, neletālu miokarda infarktu un neletālu insultu, nekā *TNF* inhibitoru lietošanas grupā.

Tāpēc pacientiem no 65 gadu vecuma, kuri ir pašreizējie vai bijušie ilgstošie smēķētāji vai kuriem ir aterosklerotiska kardiovaskulāra slimība anamnēzē vai citi ļaundabīga audzēja riska faktori, povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas.

Hematoloģiskās novirzes

Povorcitiniba klīniskajos pētījumos ir ziņots par trombocītu skaitu < 50 × 10^9/l, ANS < 1 × 10^3/mm^3 un hemoglobīna līmeni < 8 g/dl. Ārstēšanu nedrīkst uzsākt vai arī tā jāpārtrauc pacientiem, kuriem trombocītu skaits ir < 50 × 10^9/l, ANS ir < 1 × 10^3/mm^3 vai hemoglobīna līmenis ir < 8 g/dl (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas un turpmāk jāuzrauga pilna asins aina atbilstoši pacientu individuālajai aprūpei (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lipīdi

Ir ziņots par no devas atkarīgu asins lipīdu rādītāju paaugstināšanos ar povorcitinibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem, kuri lietoja placebo. Pacienti ar novirzēm lipīdu rādītājos papildus jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šo lipīdu rādītāju paaugstināšanās ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību nav noteikta.

Vakcinācija

Dati par atbildes reakciju uz vakcināciju pacientiem, kuri lieto povorcitinibu, nav pieejami. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas tieši pirms ārstēšanas vai tās laikā. Pirms uzsākt ārstēšanu ar šīm zālēm, pacientiem ieteicams saņemt visas aktuālās vakcinācijas, tai skaitā profilaktiskas vakcīnas pret *herpes zoster*, saskaņā ar spēkā esošajām imunizācijas vadlīnijām.

Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem

Ņemot vērā paaugstinātu MACE, ļaundabīgu audzēju, nopietnu infekciju un visu cēloņu izraisītas mirstības risku pacientiem vecumā no 65 gadiem, kas novērots plaša mēroga randomizētā tofacitiniba (cita JAK inhibitora) pētījumā, povorcitinibu šiem pacientiem drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas.

Imūnsupresīvas zāles

Kombinācija ar bioloģiskajiem imūnmodulatoriem, spēcīgiem imūnsupresantiem, piemēram, ciklosporīnu, vai citiem Janus kināzes (JAK) inhibitoriem nav pētīta. To vienlaicīga lietošana ar povorcitinibu nav ieteicama, jo nevar izslēgt papildinošu imūnsupresijas risku.

Kombinācija ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem

Nav ieteicama povorcitiniba vienlaicīga lietošana kopā ar ilgstoši lietotiem spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrijs
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz povorcitiniba farmakokinētiku

Povorcitinibu metabolizē galvenokārt CYP3A4. Tādēļ zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai induktori, var ietekmēt povorcitiniba iedarbību plazmā.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 inhibitoriem
Povorcitiniba iedarbība ir palielināta, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, klaritromicīnu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu un vorikonazolu). Klīniskajā pētījumā povorcitiniba vienlaicīga lietošana ar itrakonazolu izraisīja povorcitiniba $AUC_{0-\infty}$ palielināšanos par 83 % bez klīniski nozīmīgas ietekmes uz povorcitiniba C_{max}. Pacientiem, kuri

ilgstoši lieto spēcīgus sistēmiskus CYP3A4 inhibitorus, ieteicamā deva ir 45 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 inhibitoriem
Povorcitiniba iedarbība ir palielināta, ja to lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, eritromicīnu un flukonazolu). Izmantojot fizioloģiski pamatotu farmakokinētisko (*physiologically based pharmacokinetic — PBPK*) modelēšanu, tiek prognozēts, ka šie inhibitori palielinās $AUC_{0-\infty}$ bez klīniski nozīmīgas ietekmes uz povorcitiniba C_{max}. Pacientiem, kuri saņem vidēji spēcīgus sistēmiskus CYP3A4 inhibitorus, povorcitiniba devas pielāgošana nav nepieciešama.

Vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem
Povorcitiniba iedarbība ir samazināta, ja to lieto vienlaicīgi ar spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu un fenitoīnu), kas var samazināt povorcitiniba terapeitisko iedarbību. Klīniskajā pētījumā povorcitiniba lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu samazināja povorcitiniba C_{max} un $AUC_{0-\infty}$ attiecīgi par aptuveni 46 % un 80 %. Nav ieteicama povorcitiniba vienlaicīga lietošana kopā ar ilgstoši lietotiem spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem
Povorcitiniba iedarbība var samazināties, ja to lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, cenobamātu, metamizolu, fenobarbitālu un primidonu), kas var samazināt povorcitiniba terapeitisko iedarbību. Saskaņā ar *PBPK* modeli tika prognozēts, ka povorcitiniba vienlaicīga lietošana pēc vairākām efavirenza (vidēji spēcīga CYP3A4 induktora) devām izraisīs povorcitiniba C_{max} un AUC samazināšanos attiecīgi par aptuveni 15 % un 58 %. Pacienti jāuzrauga, lai noteiktu, vai nav izmaiņu slimības aktivitātē, ja povorcitinibu lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem sistēmiskiem CYP3A4 induktoriem.

Povorcitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Povorcitinibs neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas tādu vielu kā perorālie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, levonorgestrels un etinilestradiols), izvades transportvielas BCRP substrāti (piemēram, rosuvastatīns) vai nieru transportvielas OCT2/MATE1/MATE2-K substrāti (piemēram, metformīns) iedarbības rādītājos.

In vitro povorcitinibs ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Vienlaicīgi lietojot digoksīnu (jutīgu P-gp substrātu) un vienu povorcitiniba 75 mg devu, digoksīna AUC_{0-t} un C_{max} palielinājās attiecīgi par aptuveni 26 % un 38 %, salīdzinot ar viena paša digoksīna lietošanu. Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot povorcitinibu un digoksīnu. Povorcitiniba ietekme uz citu P-gp substrātu farmakokinētiku nav novērtēta. Jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties tādu P-gp substrātu, piemēram, dabigatrāna, līmenis, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar povorcitinibu laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, Povofortay lietot nav ieteicams.

Grūtniecība

Dati par povorcitiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Povofortay ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai povorcitinibs vai tā metabolīti tiek izvadīti cilvēka pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina, ka povorcitiniba iedarbība var rasties laktācijas laikā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Povofortay ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Povorcitiniba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar žurkām povorcitinibs neietekmēja tēviņu auglību, taču izraisīja atgriezenisku ietekmi uz mātīšu auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Povofortay neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir augšējo elpceļu infekcijas (14,0 %) un akne (11,1 %).

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Tālāk minēto blakusparādību saraksta pamatā ir klīniskajos pētījumos iegūtā pieredze (2. tabula). Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10) un retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100).

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas[a]
	Bieži	Folikulīts, Urīnceļu infekcija
	Retāk	*Herpes zoster*[b]
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Neitropēnija, Trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperlipidēmija[c]
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Akne[d]
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs
	Retāk	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis > 3 × NAR (normas augšējā robeža)[e] Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis > 3 × NAR[e]

[a] Ietver augšējo elpceļu infekciju, augšējo elpceļu vīrusinfekciju, nazofaringītu, elpceļu infekciju un orofaringeālas sāpes.
[b] Ietver *herpes zoster* un acu *herpes zoster*. Skatīt tālāk sadaļu "*Infekcijas*".
[c] Ietver hiperlipidēmiju, dislipidēmiju un hiperholesterinēmiju.
[d] Ietver akni, aknei līdzīgu dermatītu un cistisko akni.
[e] Ietver izmaiņas, kas atklātas laboratoriskās uzraudzības laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, par infekcijām tika ziņots 28,2 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā, 35 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, un 24,9 % pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākā daļa infekciju nebija nopietnas, tās bija vieglas vai vidēji smagas un neizraisīja povorcitiniba lietošanas pārtraukšanu. To pacientu īpatsvars, kuriem 45 mg un 75 mg grupās tika novērotas ar infekcijām saistītas nevēlamās blakusparādības, salīdzinot ar placebo, bija šāds: augšējo elpceļu infekcijas (attiecīgi 13,3 % un 14,7 %, salīdzinot ar 10,1 %), folikulīts (1,2 % un 3,7 %, salīdzinot ar 1 %), urīnceļu infekcija (3,4 % un 2,2 %, salīdzinot ar 1,5 %), *herpes zoster* (0,5 % un 0,7 %, salīdzinot ar 0 %). Visā ārstēšanas periodā, kas ilga līdz 54 nedēļām, par infekcijām tika ziņots 49,2 % pacientu (65,2 uz 100 pacientgadiem), kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā, un 55,1 % pacientu (71,9 uz 100 pacientgadiem), kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā.

Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2) lielākā daļa *herpes zoster* gadījumu bija skarts viens dermatoms, un tie nebija nopietni, bija viegli un vidēji smagi un neizraisīja povorcitiniba lietošanas pārtraukšanu. Laika posmā līdz 12 nedēļām *herpes zoster* sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā, bija 2,2 uz 100 pacientgadiem, pacientiem, kuri tika ārstēti ar 75 mg devu, šis rādītājs bija 3,3 uz 100 pacientgadiem, un pacientiem, kuri saņēma placebo — 0 uz 100 pacientgadiem. Visā ārstēšanas periodā, kas ilga līdz 54 nedēļām, *herpes zoster* sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinimu 45 mg devā, bija 2,5 uz 100 pacientgadiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, bija 2,6 uz 100 pacientgadiem.

Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, nopietnas infekcijas bija 0 uz 100 pacientgadiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā, 2,2 uz 100 pacientgadiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, un 6,6 uz 100 pacientgadiem pacientiem, kuri saņēma placebo. Visā ārstēšanas periodā, kas ilga līdz 54 nedēļām, nopietnu infekciju sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 devā, bija 1,1 uz 100 pacientgadiem un pacientiem, kuri tika ārstēti ar 75 mg povorcitiniba, bija 2,6 uz 100 pacientgadiem.

KFK līmeņa paaugstināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, par paaugstinātu kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeni asinīs tika ziņots 3,2 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā, 2,7 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, un 0,7 % pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākā daļa līmeņa paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši, un nevienā gadījumā nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana.

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, konstatēta ar devu saistīta zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) holesterīna, kopējā holesterīna un augsta blīvuma lipoproteīnu (ABL) holesterīna līmeņa paaugstināšanās, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Paaugstināšanās tika novērota 6 nedēļu laikā un pēc tam saglabājās stabila līdz 54. nedēļai. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu, netika novērotas būtiskas izmaiņas ABL/ZBL attiecībā vai triglicerīdu līmenī, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Ar hiperlipidēmiju saistīti notikumi radās 2,7 % pacientu, kuri lietoja povorcitinibu 45 mg devā, 2,0 % pacientu, kuri lietoja 75 mg devu, un 2,2 % pacientu, kuri saņēma placebo; nevienā gadījumā nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neitropēnija
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, neitropēnija radās 0,2 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, un 0,0 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā vai saņēma placebo. Ar devu saistītas izmaiņas neitrofilo leikocītu skaitā bija pārejošas un tika novērotas 3 nedēļu laikā, pēc tam, neskatoties uz terapijas

turpināšanu, neitrofilo leikocītu skaits atgriezās sākotnējā līmenī. Netika konstatēta skaidra saistība starp neitropēniju un nopietnu infekciju rašanos.

Trombocitopēnija
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, trombocitopēnija radās 1,0 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 75 mg devā, un 0,0 % pacientu, kuri tika ārstēti ar povorcitinibu 45 mg devā vai saņēma placebo. Ar devu saistītas izmaiņas trombocītu skaitā bija pārejošas un tika novērotas 3 nedēļu laikā, pēc tam, neskatoties uz terapijas turpināšanu, trombocītu skaits atgriezās sākotnējā līmenī.

Paaugstināts transamināžu līmenis
Placebo kontrolētos pētījumos (STOP-HS1 un STOP-HS2), kuros novērošana ilga līdz 12 nedēļām, paaugstinātas ALAT vērtības (> 3 × NAR) tika novērotas 0,7 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 75 mg devu, 0,2 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 45 mg devu, un 0,0 % pacientu, kuri saņēma placebo. Paaugstinātas ASAT vērtības (> 3 × NAR) tika novērotas 0,5 % pacientu, kuri tika ārstēti ar 75 mg vai 45 mg devu, un 0,2 % pacientu, kuri saņēma placebo. Lielākā daļa līmeņa paaugstināšanās gadījumu bija pārejoši.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos povorcitinibs tika lietots iekšķīgi devās līdz 450 mg vienu reizi dienā (6 reizes pārsniedzot ieteicamo cilvēkam paredzēto devu — 75 mg vienu reizi dienā) un iekšķīgi vairākās devās līdz 120 mg vienu reizi dienā 10 dienas. Nevēlamās blakusparādības bija salīdzināmas ar tām, kas bija novērotas, lietojot mazākas devas, un specifiska toksiska iedarbība netika identificēta.
Farmakokinētikas dati, kas iegūti, pētot veselus pieaugušos dalībniekus, liecina, ka ir sagaidāms, ka vairāk nekā 90 % no lietotās devas (līdz 450 mg) tiks izvadīti 5 dienu laikā.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nekavējoties jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, Janus kināzes (JAK) inhibitori, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Povorcitinibs ir Janus kināzes (JAK) 1 inhibitors. JAK1 pieder pie intracelulāro enzīmu JAK grupas, kurā ietilpst arī JAK2, JAK3 un tirozīnkināze 2 (TYK2). JAK pārraida signālus, kas rodas, citokīniem vai augšanas faktoriem mijiedarbojoties ar receptoriem uz šūnas membrānas. Signālu pārraides ceļā JAK fosforilē un aktivizē signālu pārveidotājus un transkripcijas aktivatorus (STAT), kas modulē gēnu ekspresiju. Tas ietekmē imūnšūnu funkcijas un hematopoēzes šūnu procesus atkarībā no iesaistītajām specifiskajām JAK izoformām. Povorcitinibs modulē JAK1 signālu pārraides ceļu, novēršot ar to saistīto STAT fosforilēšanu un aktivizēšanu.
Inhibējot imūnšūnu aktivizēšanu, ko izraisa no JAK1 atkarīgie citokīni (piemēram, IL-6, IL-2, IL-22), povorcitinibs mazina ādas un sistēmisko iekaisumu, kas saistīts ar strutojošu hidradenītu.

Farmakodinamiskā iedarbība

IL-6 inducētas STAT3 fosforilēšanas inhibīcija
Veseliem brīvprātīgajiem povorcitiniba iekšķīga lietošana izraisīja no devas atkarīgu IL-6 inducētas pSTAT3 (JAK1 signālu pārraides farmakodinamikas marķiera) inhibīciju. Maksimāla inhibīcija tika novērota 1–6 stundas pēc lietošanas.

Augstas jutības C-reaktīvais proteīns (hsCRP)
Lietojot povorcitinibu, seruma hsCRP (iekaisuma marķiera, ko galvenokārt inducē IL-6 signālu pārraide pa JAK1 ceļu) līmeņa pazemināšanās, salīdzinot ar sākotnējo līmeni, tika novērota jau pirmajā pētījuma vizītē (3. nedēļā).

Sirds elektrofizioloģija
Povorcitiniba potenciāls pagarināt QT intervālu tika izvērtēts veselām pētāmajmā personām, kuras saņēma vienreizēju 450 mg povorcitiniba devu vispusīgā QT intervāla pētījumā ar placebo un pozitīvo kontroli. Netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Povorcitiniba efektivitāte un drošums tika novērtēti 1227 pieaugušajiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu strutojošu hidradenītu divos 3. fāzes, daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos — STOP-HS1 un STOP-HS2. Pacientiem bija noteikta strutojoša hidradenīta diagnoze (Hērlija II vai III stadija) vismaz 3 mēnešus, un sākotnējā stāvoklī viņiem bija jābūt vismaz 5 iekaisuma bojājumiem (t. i., abscesu un iekaisuma mezglu kopskaitam), kas skāra vismaz 2 anatomiskos apgabalus. Pacientiem anamnēzē bija nepietiekama atbildes reakcija uz 3 mēnešus vai ilgāku ārstēšanas kursu ar 1 vai vairākām sistēmiskajām strutojoša hidradenīta standartterapijām (iekšķīgi lietojamām antibiotikām vai bioloģiskajām zālēm), vai arī tika konstatēta nepanesība pret sistēmisku strutojoša hidradenīta standartterapiju vai kontrindikācijas tās lietošanai. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši sistēmisku ārstēšanu; 96 % no viņiem iepriekš bija saņēmuši iekšķīgi lietojamo antibiotiku terapiju un 37 % — bioloģisko zāļu terapiju (galvenokārt adalimumabu). Pacientu, kuri iepriekš saņēmuši anti-TNF terapiju, apvienoto populāciju veidoja kopumā 330 pacienti; šī populācija tika definēta kā pacienti, kuriem iepriekš novērota nepietiekama atbildes reakcija uz 3 mēnešus vai ilgāku viena vai vairāku anti-TNF grupas bioloģisko zāļu kursu strutojoša hidradenīta ārstēšanai, vai kuriem konstatēta nepanesība pret anti-TNF grupas bioloģiskajām zālēm strutojoša hidradenīta ārstēšanai vai kontrindikācijas to lietošanai.

Pētījumos STOP-HS1 un STOP-HS2 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu povorcitinibu 45 mg devā vienu reizi dienā, povorcitinibu 75 mg devā vienu reizi dienā 54 nedēļas vai placebo vienu reizi dienā līdz 12. nedēļai, kam sekoja povorcitiniba lietošana 45 mg vai 75 mg devā vienu reizi dienā līdz 54. nedēļai. Lai novērtētu povorcitiniba lietošanu monoterapijā, placebo kontrolētajā periodā nebija atļauta vienlaicīga sistēmiskas iedarbības antibiotiku lietošana strutojoša hidradenīta ārstēšanai, izņemot glābējzāles (šie pacienti tika uzskatīti par tādiem, kuriem nebija atbildes reakcijas uz terapiju).

Abu pētījumu primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā tika sasniegta strutojoša hidradenīta klīniskā atbildes reakcija 50 (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response — HiSCR50*), t. i., kopējā abscesu un iekaisuma mezglu skaita samazinājums vismaz par 50 %, vienlaikus nepalielinoties abscesu vai drenāžas tuneļu skaitam salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra to pacientu īpatsvaru, kuriem 12. nedēļā tika sasniegts *HiSCR75*, to pacientu īpatsvaru, kuriem 12. nedēļā tika sasniegts ādas sāpju rādītājs *NRS30* starp pacientiem, kuru sākotnējais ādas sāpju skaitliskās novērtējuma skalas (*numerical rating scale — NRS*) rādītājs bija ≥ 3, kā arī to pacientu īpatsvaru, kuriem līdz 12. nedēļai radās slimības paasinājums.

Iepriekš plānotās analīzes sniedz datus par norādīto populāciju pēc ārstēšanas ar anti-TNF zālēm. Pētījumā STOP-HS1 tika novērtēti 608 pacienti un pētījumā STOP-HS2 — 619 pacienti; no tiem attiecīgi 154 pacienti (25,3 %) un 176 pacienti (28,4 %) pārstāvēja pacientu grupu, kas iepriekš bija saņēmusi anti-TNF terapiju. Šīs grupas sākotnējā stāvokļa rādītāji abos pētījumos bija līdzīgi un

raksturoja pacientu populāciju ar vidēji smagu vai smagu strutojošu hidradenītu. Apvienotajā to pacientu populācijā, kuri iepriekš bija saņēmuši anti-TNF terapiju, visbiežāk saņemtās iepriekšējās bioloģiskās zāles bija adalimumabs, un 87,6 % pacientu iepriekš bija saņēmuši iekšķīgi lietojamu antibiotiku terapiju. Pacientu vidējais slimības ilgums bija 12,3 gadi. Pacientu ar Hērlija II un III stadijas slimību īpatsvars bija attiecīgi 52 % (48,7 % pētījumā STOP-HS1 un 55,1 % pētījumā STOP-HS2) un 48 % (51,3 % pētījumā STOP-HS1 un 44,9 % pētījumā STOP-HS2). Vidējais abscesu un iekaisuma mezglu skaits bija 14,4, bet vidējais drenāžas tuneļu skaits — 3,7. Vidējais ādas sāpju NRS rādītājs bija 6,0. 63 % pacientu bija sievietes, un visu pacientu vidējais vecums bija 38,6 gadi. 73 % pacientu bija baltās rases pārstāvji, bet 14 % — melnādainās rases pārstāvji vai afroamerikāņi. Lielākā daļa pacientu bija pašreizējie (45,5 %) vai bijušie (17,9 %) smēķētāji, un viņu ĶMI bija ≥ 30 kg/m² (61,5 %).

Klīniskā atbildes reakcija populācijā pēc ārstēšanas ar anti-TNF zālēm
Ārstēšana ar povorcitinibu 12. nedēļā uzlaboja slimības aktivitāti salīdzinājumā ar placebo (3. tabula). To pacientu apvienotajā populācijā, kuri iepriekš bija saņēmuši anti-TNF terapiju, pacientu īpatsvars, kuriem 12. nedēļā tika sasniegts *HiSCR50*, bija lielāks povorcitiniba 45 mg un 75 mg grupās nekā placebo grupā (3. tabula). Klīniskās atbildes reakcijas saglabājās līdz 54. nedēļai.

3. tabula. Atbildes reakcija pētījumos STOP-HS1 un STOP-HS2 pēc 12. nedēļām (ITT populācija pēc anti-TNF terapijas)

	Apvienotie dati (STOP-HS1 un STOP-HS2)		
	Placebo vienu reizi dienā (N = 98)	**Povorcitinibs 45 mg vienu reizi dienā (N = 118)**	**Povorcitinibs 75 mg vienu reizi dienā (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Atbildes reakcijas rādītāju atšķirība (95% TI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Atbildes reakcijas rādītāju atšķirība (95% TI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Ādas sāpju *NRS30*[d,f], n (%) Atbildes reakcijas rādītāju atšķirība (95% TI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (−3,6; 19,9)
Paasinājums[e,f], n (%) Atbildes reakcijas rādītāju atšķirība (95% TI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) −15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) −18,9 (−31,4; −6,3)

[a] *HiSCR50* tika definēts kā abscesu un iekaisuma mezglu skaita samazinājums vismaz par 50 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, vienlaikus nepalielinoties abscesu vai drenāžas kanālu skaitam.
[b] Nominālie 95% TI.
[c] *HiSCR75* tika definēts kā abscesu un iekaisuma mezglu skaita samazinājums vismaz par 75 % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, vienlaikus nepalielinoties abscesu vai drenāžas tuneļu skaitam.
[d] Ādas sāpju mērķa kritēriji tika mērīti pētījuma pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī ādas sāpju *NRS* rādītājs bija ≥ 3. Ādas sāpju *NRS30* tika definēts kā ādas sāpju *NRS* rādītāja samazinājums vismaz par 30 % un vismaz par 1 vienību salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Apvienotajiem STOP-HS1 un STOP-HS2 datiem: N = 80 placebo, N = 102 povorcitinibam 45 mg vienu reizi dienā and N = 100 povorcitinibam 75 mg vienu reizi dienā.
[e] Paasinājums tika definēts kā kopējā abscesu un iekaisuma mezglu skaita pieaugums vismaz par 25 % un kopējā abscesu un iekaisuma mezglu skaita palielināšanās vismaz par 2 salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli; dati atspoguļo to pacientu īpatsvaru, kuriem 12 nedēļu laikā novērots uzliesmojums.
[f] Pacienti, kuri jebkāda iemesla dēļ pārtrauca ārstēšanu vai līdz 12. nedēļai saņēma sistēmiskas iedarbības antibiotikas strutojoša hidradenīta ārstēšanai vai citus aizliegtus medikamentus, tiek uzskatīti par pacientiem, kuriem nav novērota atbildes reakcija, vai par pacientiem, kuriem ir paasinājums.

Klīniskā atbildes reakcija kopējā ITT populācijā
Primārais mērķa kritērijs (*HiSCR50* 12. nedēļā) kopējā ITT populācijā bija statistiski nozīmīgs gan pētījumā STOP-HS1, gan pētījumā STOP-HS2, kā arī, lietojot abas povorcitiniba devas (45 mg un 75 mg).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Povofortay vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās par strutojoša hidradenīta ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgi lietojamas vienreizējas devas vai vairāku devu lietošanas povorcitiniba uzsūkšanās T_{max} mediāna ir no 2 līdz 4 stundām. Līdzsvara stāvokļa koncentrācija plazmā tiek sasniegta 9 dienu laikā, un akumulācijas attiecība ir 2,2–2,6 reizes. Povorcitiniba lietošana vienlaicīgi ar maltīti ar augstu tauku saturu klīniski nozīmīgi neietekmēja povorcitiniba iedarbību 45 mg vai 75 mg devas līmenī ($AUC_{0-\infty}$ palielinājās par 8–14 %, bet C_{max} — par 6–13 %). Klīniskajos pētījumos povorcitinibs tika lietots neatkarīgi no ēdienreizēm. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, povorcitiniba farmakokinētika bija lineāra visā novērtēto devu diapazonā (no 6 mg līdz 225 mg).

Zāļu koncentrācijas ādā
Veselām pētāmajām personām pēc povorcitiniba 75 mg iekšķīgas lietošanas vienu reizi dienā zāļu koncentrācija ādas audos un plazmā saglabājās līdzīga vismaz 7 dienas (168 stundas) pēc pēdējās devas lietošanas.

Izkliede

Povorcitinibs spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām; cilvēka *ex vivo* nesaistītās frakcijas rādītājs ir 6,4 %. Povorcitinibs ierobežoti izkliedējas asins šūnās; kopējās radioaktivitātes asins-plazmas attiecība ir no 0,656 līdz 0,887. Povorcitinibs spēcīgi saistās ar ādas olbaltumvielām; nesaistītās frakcijas rādītājs dermatomētā (epidermas un zemādas) cilvēka ādas homogenātā ir 4,2 %. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aprēķinātais šķietamais izkliedes tilpums (Vd/F) strutojoša hidradenīta pacientiem bija 285,9 l.

Biotransformācija

In vitro CYP fenotipēšanas un metabolītu profilēšanas rezultāti liecināja, ka povorcitinibu galvenokārt metabolizēja CYP3A4, bet mazākā mērā tajā piedalījās arī UGT1A4 un UGT1A3. Pētījumā cilvēkiem, lietojot radioloģiski iezīmētu preparātu, neizmainīts povorcitinibs veidoja 69,3 % kopējās plazmas radioaktivitātes, savukārt vienīgais galvenais metabolīts (M12 — dimetilpirazola grupas N-glikuronizācijas produkts) veidoja 25,9 % kopējās plazmas radioaktivitātes. Povorcitiniba farmakoloģiskā aktivitāte ir saistīta ar pamatvielas molekulu. Aktīvi povorcitiniba metabolīti nav identificēti.

Eliminācija

Pēc vienreizējas [^{14}C]-povorcitiniba iekšķīgas lietošanas radioaktivitāte galvenokārt tika izvadīta ar izkārnījumiem (59,2 %), bet mazākā daudzumā — ar urīnu (30,6 %). Neizmainīts povorcitinibs bija visvairāk sastopamais analīts, kas tika konstatēts cilvēka ekskrētos (7,1 % urīnā un 29,1 % izkārnījumos), savukārt visvairāk sastopamais metabolīts (M3 — dimetilbipirazola grupas hidroksilācijas produkts) veidoja 12 % no ievadītās devas. Povorcitiniba vidējais terminālais eliminācijas pusperiods bija robežās no 27 līdz 35 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa, vecums, dzimums un etniskā piederība
Ķermeņa masai, vecumam, dzimumam, rasei un etniskajai piederībai nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz povorcitiniba iedarbību.

Nieru darbības traucējumi
Povorcitiniba C_{max} bija par 21% zemāks, savukārt AUC bija par 20% augstāks pētāmajām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums 15–29 ml/min/1,73 m^2) salīdzinājumā ar pētāmajām personām, kurām ir normāla nieru darbība (eGFĀ aprēķināts, izmantojot *MDRD* (*Modification of Diet in Renal Disease* — diētas maiņa nieru slimību gadījumā) formulu). Šīs iedarbības izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pētāmajām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulārais filtrācijas ātrums 15–89 ml/min/1,73 m^2) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pētāmajām personām ar terminālu nieru slimību C_{max} bija attiecīgi par 36 % un 31 % zemāks un AUC bija attiecīgi par 40 % un 26 % zemāks pirms un pēc hemodialīzes, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu nieru darbību. Hemodialīzei nebija ietekmes uz povorcitiniba farmakokinētiku. Šīs iedarbības izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām, un nedaudz zemāka ekspozīcija plazmā nerada bažas par drošumu.

Pacientiem ar terminālu nieru slimību, tai skaitā tiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi
Plazmas povorcitiniba (kopējā vai nesaistītā) AUC un C_{max} rādītāji pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija līdzīgi, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Pētāmajām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A un B pakāpe pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc Čailda-Pjū klasifikācijas) nesaistītā povorcitiniba C_{max} un AUC bija attiecīgi par 40 % un 76 % augstāks, salīdzinot ar pētāmajām personām ar normālu aknu darbību. Palielinātas nesaistītās frakcijas iedarbības dēļ maksimālā ieteicamā deva pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir 45 mg dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku.

Vispārējā toksicitāte

Neklīniskajos atkārtotu devu toksikoloģijas pētījumos novērota ietekme uz imūnsistēmu un asinsrades sistēmu, kas tika saistīta ar povorcitiniba farmakoloģiskajām īpašībām (JAK inhibīciju).

Pārejošas un atgriezeniskas mikroskopiskas atrades kaulos tika novērotas 1 mēnesi ilgā toksicitātes pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām un 3 mēnešus ilgā pētījumā ar *Long-Evans* žurkām (devas 40 reizes pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg) vecumā, kas atbilst pusaudžu vecumam (≥ 12 gadi); pie līdzīgām devām netika novērotas izmaiņas kaulos 3 un 6 mēnešus ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām (devas līdz 42 reizēm pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg). Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar suņiem (salīdzināmi ar pusaudžiem ≥ 12 vecumā; iedarbība līdz 9 reizēm pārsniedza cilvēkiem novēroto AUC, lietojot maksimālo ieteicamo cilvēka devu 75 mg) netika konstatētas atrades kaulos.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Fertilitātes un agrīnas embrionālās attīstības pētījumos povorcitinibam nebija ietekmes uz žurku tēviņiem (iedarbība līdz 37 reizēm pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg). Povorcitinibs nelabvēlīgi ietekmēja mātīšu fertilitāti (mazāks fertilitātes indekss, mazāks dzelteno ķermenīšu un implantācijas vietu skaits, kā arī palielināts embriju zaudēšanas rādītājs pirms un pēc implantācijas). Šī ietekme izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas uz 3 nedēļām. Netika novērota

ietekme uz fertilitāti pie iedarbības, kas 0,9 reizes pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg.

Embrija-augļa attīstības pētījumos povorcitiniba iekšķīga lietošana žurkām un trušiem grūtniecības laikā abām sugām izraisīja samazinātu embrija un augļa dzīvildzes rādītāju (zaudēšanas rādītājs pēc implantācijas) un samazinātu augļa masu. Žurkām tika novērota kopējās skeleta variācijas (rudimentārās 14. ribas) biežuma palielināšanās. Ne žurkām, ne trušiem netika novērotas augļa malformācijas, kas būtu tieši saistītas ar povorcitinibu. Trušiem tika novērota kopējās fona malformācijas (omfalocēles) biežuma palielināšanās, ko uzskatīja par ietekmes uz augļa masu izraisītu. Povorcitinibs neizraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz embrija-augļa attīstību žurkām un trušiem, ja iedarbība attiecīgi līdz 4,1 un 4,9 reizēm pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg.

Pirmsdzemdību un pēcdemdību attīstības pētījumā, grūsnām žurkām saņemot lielu devu (iedarbība 16 reizes pārsniedza cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg), tika novērota distocija ar ilgākām dzemdībām, savukārt pie šīs devas pēcnācējiem bija mazāka ķermeņa masa un mazāks dzīvildzes rādītājs pēc dzimšanas. Ierobežotas priekšējo un pakaļējo ekstremitāšu kustību spējas, kas atbilda sekcijas laikā konstatētajām nepareizi pavērstām ķepām un skeleta variācijām (liektiem vai izmainītas formas ekstremitāšu kauliem), bija par iemeslu pēcnācēju agrīnai eitanāzijai 21. pēcdzemdību dienā (*Postnatal Day 21 — PND 21*). Netika novērota maternāla vai attīstības toksicitāte pie iedarbības, kas atbilst 0,6 × cilvēka AUC pie maksimālās ieteicamās cilvēka devas 75 mg. Pēcnācējiem tika konstatēta povorcitiniba iedarbība laktācijas periodā. Vidējā povorcitiniba koncentrācijas plazmā attiecība starp F1 pēcnācējiem un F0 mātītēm 2 stundas pēc devas ievadīšanas *PND 10* bija robežās no 0,08 līdz 0,2.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts (A tips)
Hipromeloze
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)
Kopovidons (E1208)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Vidējās ķēdes triglicerīdi
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes

Hipromeloze (E464)
Kopovidons (E1208)
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols (E1521)
Vidējās ķēdes triglicerīdi
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Briljantzilais FCF (E133)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH-PHTFE/alumīnija blisteris, kas satur 14 apvalkotās tabletes. Katra kastīte satur 28 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Povofortay laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jāvienojas par izglītības programmas saturu un formātu, tostarp saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Programmas mērķis ir uzlabot veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par *herpes zoster* un citu nopietnu un oportūnistisku infekciju risku, embrija un augļa toksicitāti pēc iedarbības *in utero* (risku grūtniecības laikā), ļaundabīgiem audzējiem, nemelanomas ādas vēzi, *MACE* un VTE, kā arī par šo risku kontroli.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Povofortay, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, izsniegt vai lietot Povofortay, būtu pieejami/tiktu nodrošināti šādi izglītojošie materiāli:

Izglītojošajiem materiāliem veselības aprūpes speciālistam jāsatur:
• zāļu apraksts;
• rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem;
• pacienta kartīte.

Rokasgrāmatai veselības aprūpes speciālistiem jāsatur šāda galvenā informācija:

- Vispārēja ievadinformācija par veselības aprūpes speciālista rokasgrāmatā ietverto būtisko informāciju, kas palīdzētu diskusijā ar pacientu, parakstot povorcitinibu. Šī brošūra arī informē par pasākumiem, kurus var veikt, lai pacientam samazinātu galvenos povorcitiniba riskus.
- Norādes par indikācijām un devām, kas sniegtas, lai uzsvērtu, kam jālieto povorcitinibs.
- Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem informēt pacientus par pacienta kartītes nozīmi.
- Lietošana pacientiem vecumā no 65 gadiem:
    - informācija, lai uzsvērtu riskus šiem pacientiem un 45 mg devas lietošanu.

- *Embrija un augļa toksicitātes risks pēc iedarbības in utero:*
    - informācija par to, ka dati par povorcitiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti;
    - sīkāka informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz turpmāk minēto: povorcitinibs ir kontrindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi gan ārstēšanas laikā, gan 4 nedēļas pēc povorcitiniba terapijas pēdējās devas lietošanas, kā arī jāiesaka pacientēm nekavējoties informēt veselības aprūpes speciālistu, ja viņas uzskata, ka viņām varētu būt iestājusies grūtniecība, vai ja ir apstiprināta grūtniecība.

- *Herpes zoster risks:*
    - informācija par *herpes zoster* risku ārstēšanas ar povorcitinibu laikā;
    - detalizēti norādījumi pacientiem par infekcijas pazīmēm/simptomiem, kas jāzina, lai pacienti varētu nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.

- *Nopietnu un oportūnistisku infekciju risks:*
    - informācija par infekciju risku ārstēšanas ar povorcitinibu laikā;
    - apraksts par to, ka povorcitinibu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvām nopietnām sistēmiskām infekcijām;
    - informācija par paaugstinātu nopietnu infekciju risku pacientiem vecumā no 65 gadiem;
    - sīkāka informācija par to, kā samazināt infekciju risku ar konkrētiem klīniskiem pasākumiem (kādi laboratoriskie rādītāji jāizmanto, lai uzsāktu povorcitiniba lietošanu, veiktu tuberkulozes (TB) skrīningu un nodrošinātu pacientu imunizāciju atbilstoši vietējām vadlīnijām, un povorcitiniba lietošanas pārtraukšanu, ja rodas infekcija);
    - informācija par izvairīšanos no dzīvo vakcīnu izmantošanas pirms ārstēšanas ar povorcitinibu un ārstēšanas laikā;
    - detalizēti norādījumi pacientiem par infekcijas pazīmēm/simptomiem, kas jāzina, lai pacienti varētu nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.

- *Ļaundabīgu audzēju un nemelanomas ādas vēža risks:*
    - informācija par to, ka pacientiem, kuriem ir augsts ļaundabīgu audzēju risks, povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas, ietverot piemērus par to, kuriem pacientiem var būt augsts risks;
    - informācija, lai uzsvērtu ieteikumu par zemākās efektīvās devas (45 mg) lietošanu pacientiem ar riska faktoriem;
    - atgādinājums pacientiem par nepieciešamību periodiski pārbaudīt ādu.

- *MACE (nozīmīgu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu) risks:*
    - informācija par to, ka pacientiem, kuriem ir augsts *MACE* risks, povorcitinibu drīkst lietot tikai tad, ja nav pieejamas piemērotas ārstēšanas alternatīvas, ietverot piemēru par to, kuriem pacientiem var būt augsts risks;
    - informācija, lai uzsvērtu ieteikumu zemākās efektīvās devas (45 mg) lietošanu pacientiem ar riska faktoriem;
    - informācija par to, ka lipīdu rādītāji jāuzrauga un jāveic ārstēšana saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

- *Vēnu trombembolijas risks:*
    - tādu riska faktoru piemēri, kas var palielināt pacienta vēnu trombembolijas notikumu (VTE, tai skaitā DVT un PE) risku un attiecībā uz kuriem jāievēro piesardzība, lietojot povorcitinibu;
    - informācija par to, ka jāievēro piesardzība pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā ir augsts risks;
    - informācija, lai uzsvērtu ieteikumu par zemākās efektīvās devas (45 mg) lietošanu pacientiem ar riska faktoriem;
    - informācija par to, ka jāveic pacientu periodiska, atkārtota izvērtēšana, lai noteiktu VTE riska izmaiņas;
    - norādījumi par nepieciešamību pārtraukt povorcitiniba lietošanu, VTE novērtēšanu un atbilstošu ārstēšanu, ja attīstās dziļo vēnu trombozes vai plaušu embolijas klīniskās pazīmes.

Izglītojošajiem materiāliem pacientiem jāsatur:
• lietošanas instrukcija;
• pacienta kartīte.

Pacienta kartītei jāsatur šāda galvenā informācija:
- Povofortay parakstītāja kontaktinformācija.
- Norādījumi par to, ka pacienta kartīte ir pastāvīgi jānēsā līdzi un jāuzrāda veselības aprūpes speciālistam, kas ir iesaistīts pacienta aprūpē (piemēram, ārstiem, kuri nav parakstījuši povorcitinibu, neatliekamās palīdzības nodaļas ārstiem utt.).
- Povofortay apraksts (t. i., kas tas ir un kādam nolūkam to lieto).
- Infekciju risks:
    - infekciju pazīmju/simptomu, par kuriem jāzina pacientam, lai varētu meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību, apraksts;
    - informācija pacientiem un viņu veselības aprūpes speciālistiem par risku, kas saistīts ar dzīvajām vakcīnām, ja tās ievada tieši pirms Povofortay terapijas un terapijas laikā, ietverot dzīvo vakcīnu piemērus.
- Asins recekļu veidošanās vēnās un plaušās risks:
    - asins recekļu vēnās (dziļo vēnu trombozes) vai plaušās (plaušu embolijas) pazīmju/simptomu, par kuriem jāzina pacientam, lai varētu meklēt veselības aprūpes speciālista palīdzību, apraksts.
- Sirds slimības risks:
    - sirds slimības pazīmju/simptomu, par kuriem jāzina pacientam, lai varētu vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista, apraksts.
- Atgādinājums par vēža risku. Tā mērķis ir atgādināt, ka jāinformē ārsts, ja uz ādas tiek pamanīts kāds jauns veidojums.
- Informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā:
    - Povofortay ir kontrindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi gan ārstēšanas laikā, gan 4 nedēļas pēc Povofortay terapijas pēdējās devas lietošanas, kā arī jāiesaka pacientēm nekavējoties informēt veselības aprūpes speciālistu, ja viņas uzskata, ka viņām varētu būt iestājusies grūtniecība, vai ja ir apstiprināta grūtniecība:

        - atgādinājums lietot kontracepciju un ka Povofortay ir kontrindicēts grūtniecības laikā, ka jāinformē veselības aprūpes speciālists gadījumā, ja Povofortay lietošanas laikā iestājas grūtniecība.
- Informācija, kurā aprakstīta nepieciešamība pēc laboratoriskās uzraudzības.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes
povorcitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg povorcitiniba (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Nesadaliet, nesasmalciniet vai nekošļājiet tableti.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2067/001 28 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2067/002 98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

povofortay 45 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Povofortay 45 mg tabletes
povorcitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Incyte (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes
povorcitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 75 mg povorcitiniba (fosfāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Nesadaliet, nesasmalciniet vai nekošļājiet tableti.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/26/2067/003 28 apvalkotās tabletes
EU/1/26/2067/004 98 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

povofortay 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Povofortay 75 mg tabletes
povorcitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Incyte (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes
Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes
povorcitinib

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Povofortay un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Povofortay lietošanas
3. Kā lietot Povofortay
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Povofortay
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Povofortay un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Povofortay
Povofortay satur aktīvo vielu povorcitinibu, kas pieder zāļu, ko sauc par Janus kināzes inhibitoriem, grupai, kas palīdz mazināt iekaisumu.

Povofortay lieto slimības, ko sauc par strutojošu hidradenītu (to dažkārt dēvē arī par inverso akni), ārstēšanai. To lieto pieaugušajiem, kuru stāvoklis nav pietiekami uzlabojies, lietojot citas zāles, ko sauc par anti-TNF terapiju, vai kuri šīs zāles nedrīkst lietot.

Strutojošs hidradenīts ir ilgstoša iekaisīga ādas slimība, kas izraisa sāpīgus bojājumus, tai skaitā:
- mezglus (sacietējumus);
- abscesus (ar šķidrumu pildītus augoņus);
- tuneļus (kanālus zem ādas, kas veidojas, savienojoties mezgliem vai augoņiem), no kuriem var izdalīties šķidrums (izdalījumi), radot nepatīkamu smaku vai niezi.

Visbiežāk tas skar konkrētās ādas vietas, piemēram, zem krūtīm, padusēs, cisku iekšpusē, cirkšņos un uz sēžamvietas. Skartajās zonās var rasties rētas.

Povofortay sastāvā esošā aktīvā viela povorcitinibs darbojas, samazinot iekaisuma procesā iesaistīta enzīma (olbaltumvielas), ko sauc par JAK1 (Janus kināzi 1), aktivitāti organismā. Samazinot šī enzīma aktivitāti, povorcitinibs palīdz mazināt strutojoša hidradenīta izraisītos bojājumus un sāpes.

2. Kas Jums jāzina pirms Povofortay lietošanas

Nelietojiet Povofortay šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret povorcitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir aktīva nopietna infekcija, tai skaitā tuberkuloze.
- ja esat grūtniece vai barojat ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Povofortay lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:
- ja esat vecumā no 65 gadiem. Pacientiem vecumā no 65 gadiem var būt paaugstināts infekciju, sirds problēmu (tostarp sirdslēkmes) un noteiktu vēža veidu risks. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Povofortay Jums ir piemērots.
- ja Jums ir infekcija vai Jūs bieži slimojat ar infekcijām. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas infekcijas simptomi, piemēram, drudzis, brūces, kas atšķiras no parastā strutojoša hidradenīta, lielāka noguruma sajūta nekā parasti vai problēmas ar zobiem. Povofortay var mazināt Jūsu organisma spēju cīnīties ar infekcijām, var saasināt jau esošu infekciju vai palielināt risku saslimt ar jaunu infekciju. Ja Jums ir diabēts vai esat vecumā no 65 gadiem, Jums var būt paaugstināts saslimšanas ar infekciju risks.
- ja Jums ir bijusi tuberkuloze vai cieša saskare ar kādu, kuram ir tuberkuloze. Jūsu ārsts pirms Povofortay lietošanas sākšanas pārbaudīs, vai Jums nav tuberkulozes, un var veikt atkārtotu pārbaudi ārstēšanas ar Povofortay laikā. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar Povofortay laikā Jums rodas nepārejošs klepus vai drudzis, svīšana naktīs un svara zudums, jo tās var būt tuberkulozes pazīmes.
- ja Jums ir *herpes zoster* infekcija (jostas roze), jo Povofortay, iespējams, ļaus tai atgriezties. Pastāstiet ārstam, ja Jums uz ādas rodas sāpīgi izsitumi ar pūslīšiem, jo tās var būt jostas rozes pazīmes.
- ja Jums ir bijis B vai C hepatīts.
- ja Jums nesen veikta vai tiek plānota vakcinācija. Tas ir tāpēc, ka noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvajām vakcīnām, nav ieteicamas Povofortay lietošanas laikā.
- ja Jums ir vai agrāk ir bijis vēzis, Jūs smēķējat vai agrāk esat smēķējis. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Povofortay Jums ir piemērots.
- Pacientiem, kuri lietojuši Povofortay, novērots nemelanomas ādas vēzis. Ārsts var ieteikt regulāri pārbaudīt ādu, kamēr lietojat Povofortay. Ja ārstēšanas laikā vai pēc tam rodas jauni ādas bojājumi vai ja mainās jau esošie bojājumi, pasakiet to savam ārstam.
- ja Jums ir vai ir bijusi sirds slimība. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Povofortay Jums ir piemērots.
- ja Jums ir bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija) vai arī Jums ir paaugstināts to attīstības risks (piemēram, ja Jums nesen veikta liela operācija, ja lietojat hormonālo kontracepciju vai hormonu aizstājējterapiju vai ja Jums vai Jūsu tuvākajiem radiniekiem ir konstatēti asins recēšanas traucējumi). Ārsts ar Jums apspriedīs, vai Povofortay Jums ir piemērots. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kājas vai rokas pietūkums, sāpes vai jutīgums kājā, kājas vai rokas apsārtums vai krāsas izmaiņas, sāpes krūškurvī vai muguras augšdaļā, kā arī elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, jo tās var būt pazīmes, kas liecina par asins recekļu veidošanos vēnās.

Asins analīzes
Ārsts veiks Jums asins analīzes pirms ārstēšanas ar Povofortay un ārstēšanas laikā un nepieciešamības gadījumā pielāgos ārstēšanu.

Bērni un pusaudži
Nelietojiet Povofortay bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Povofortay
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo dažas zāles var pavājināt Povofortay iedarbību vai arī paaugstināt blakusparādību risku. Ir ļoti svarīgi konsultēties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat kādas no šīm zālēm:
- klaritromicīnu, rifampicīnu vai eritromicīnu: zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai;

- itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, vorikonazolu vai flukonazolu: zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- cenobamātu, fenobarbitālu, fenitoīnu vai primidonu: zāles lēkmju ārstēšanai;
- metamizolu: zāles sāpju ārstēšanai;
- ciklosporīnu, bioloģiskos imūnmodulatorus vai citus sistēmiskus Janus kināzes (JAK) inhibitorus: zāles, kas ietekmē Jūsu imūnsistēmu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija sievietēm
Ja Jums ir iespējama grūtniecība, Povofortay lietošanas laikā un vismaz 4 nedēļas pēc pēdējās devas lietojiet efektīvus kontracepcijas līdzekļus. Ārsts Jums ieteiks piemērotas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība
Ja Jūs esat grūtniece, nelietojiet Povofortay, jo tas var kaitēt nedzimušam bērnam. Nekavējoties pastāstiet ārstu, ja ārstēšanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums ir grūtniecība.

Barošana ar krūti
Jūs nedrīkstat lietot Povofortay, kamēr barojat ar krūti, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās pienā un vai tās ietekmē ar krūti barotus mazuļus.

Fertilitāte
Povorcitiniba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka Povofortay var izraisīt fertilitātes problēmas sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība. Pārtraucot ārstēšanu, šī ietekme izzūd.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nav gaidāms, ka Povofortay ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Povofortay satur nātriju
Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, – būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Povofortay

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva
Ieteicamā Povofortay deva ir 45 mg vai 75 mg vienu reizi dienā. Ārsts izlems, kāda deva Jums ir piemērota, ņemot vērā Jūsu veselības stāvokli un slimību vēsturi. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas ārsts var ieteikt turpmāku devas pielāgošanu.

Norijiet tableti veselu kopā ar uzturu vai bez tā. Nesasmalciniet, nesagrieziet vai nekošļājiet tableti.

Ārsts izlems, cik ilgi Jums būs jālieto Povofortay.

Ja Jūsu slimība nav uzlabojusies pēc 12 ārstēšanas nedēļām, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat lietojis Povofortay vairāk nekā noteikts
Pēc iespējas ātrāk konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Povofortay
- Lietojiet izlaisto devu, tiklīdz atceraties, ja nākamā deva jālieto pēc 12 stundām vai vēlāk.

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu un nākamo devu lietojiet paredzētajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Povofortay
Nepārtrauciet Povofortay lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtrauksiet ārstēšanos, strutojoša hidradenīta simptomi var atgriezties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Konsultējieties ar ārstu, ja novērojat kādu no šīm blakusparādībām:

Ļoti bieži (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):
- augšējo elpceļu (deguna un rīkles) infekcijas;
- akne.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):
- matu folikulu iekaisums (folikulīts);
- urīnceļu infekcija;
- augsts tauku (holesterīna) līmenis asinīs, par ko liecina asins analīzes;
- galvassāpes;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes (KFK) (enzīma, kas izdalās asinīs, kad tiek bojāti muskuļi) līmenis asinīs.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):
- jostas roze (*herpes zoster*; sāpīgi ar pūslīšiem klāti izsitumi kādā ķermeņa daļā);
- mazs balto asins šūnu skaits asinīs, par ko liecina asins analīzes;
- mazs trombocītu skaits asinīs, par ko liecina asins analīzes;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kas noteikts asins analīzēs (paaugstināts ALAT un ASAT līmenis).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Povofortay

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Povofortay satur
Aktīvā viela ir povorcitinibs.

Povofortay 45 mg tabletes
- Katra tablete satur povorcitiniba fosfātu, kas atbilst 45 mg povorcitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), hipromeloze un magnija stearāts (skatīt 2. punktu "Povofortay satur nātriju");
  - tabletes apvalks: hipromeloze (E464), kopovidons (E1208), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), vidējās ķēdes triglicerīdi, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Povofortay 75 mg tabletes
- Katra tablete satur povorcitiniba fosfātu, kas atbilst 75 mg povorcitiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
  - tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts (A tips), hipromeloze, magnija stearāts (skatīt 2. punktu "Povofortay satur nātriju");
  - tabletes apvalks: hipromeloze (E464), kopovidons (E1208), titāna dioksīds (E171), makrogols (E1521), vidējās ķēdes triglicerīdi, briljantzilais FCF (E133) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Povofortay ārējais izskats un iepakojums
Povofortay 45 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā vai rozā, ovālas tabletes aptuveni 16 mm x 8 mm izmērā ar iegravējumu "INCY" vienā pusē un "45" otrā pusē.

Povofortay 75 mg apvalkotās tabletes ir gaiši violetas vai violetas, ovālas tabletes aptuveni 16 mm x 8 mm izmērā ar iegravējumu "INCY" vienā pusē un "75" otrā pusē.

Tabletes ir iepakotas PVH-PHTFE/alumīnija blisteros. Katra kastīte satur 28 vai 98 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.