BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten
Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg povorcitinib (als fosfaat).

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg povorcitinib (als fosfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze tot roze, ovale tablet van circa 16 mm x 8 mm, met ‘INCY’ ingedrukt aan de ene zijde en ‘45’ aan de andere zijde.

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten

Lichtpaarse tot paarse, ovale tablet van circa 16 mm x 8 mm, met ‘INCY’ ingedrukt aan de ene zijde en ‘75’ aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Povofortay is geïndiceerd voor de behandeling van actieve, matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (acne inversa) bij volwassenen bij wie een anti-TNF-therapie onvoldoende effect heeft gehad, die deze therapie niet verdragen of bij wie deze therapie gecontra-indiceerd is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gemonitord door een arts die ervaring heeft met het diagnosticeren en behandelen van hidradenitis suppurativa.

Dosering

De dosis bedraagt 45 mg of 75 mg eenmaal daags, afhankelijk van de individuele kenmerken van de patiënt:

- Een dosis van 45 mg eenmaal daags wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE), ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) en maligniteiten (zie rubriek 4.4).
- Een dosis van 75 mg eenmaal daags kan geschikt zijn voor patiënten met een hoge ziektelast die geen verhoogd risico lopen op VTE, MACE en maligniteiten (zie rubriek 4.4).
- Een dosis van 75 mg eenmaal daags kan ook geschikt zijn voor patiënten met een onvoldoende respons op 45 mg eenmaal daags.
- De laagste effectieve dosis waarbij de respons behouden blijft, dient te worden gebruikt.

Er moet worden overwogen de behandeling stop te zetten bij patiënten bij wie na 12 weken behandeling geen therapeutisch voordeel wordt aangetoond. Patiënten met een initiële gedeeltelijke respons in week 12 kunnen hierna mogelijk verbetering vertonen als de behandeling wordt voortgezet.

Indien herbehandeling met povorcitinib geïndiceerd is, moeten de bovenstaande richtlijnen inzake de dosering en behandelingsduur worden gevolgd.

Starten van de behandeling
De behandeling met povorcitinib mag niet worden gestart bij patiënten met een plaatjestelling $< 50 \times 10^9$/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^3$/mm^3 of een hemoglobinewaarde < 8 g/dl (zie rubriek 4.4).

Laboratoriumcontrole

Richtlijnen voor laboratoriumcontrole en het starten of onderbreken van de behandeling zijn te vinden in tabel 1.

Tabel 1: Laboratoriumtests en richtlijnen voor controle

Laboratoriumtest	**Actie**	**Richtlijnen voor controle**
Volledige bloedtelling, inclusief plaatjestelling, hemoglobine (Hb) en absolute neutrofielentelling (ANC)	De behandeling moet worden onderbroken als de plaatjestelling $< 50 \times 10^9$/l is. De behandeling kan worden hervat zodra de plaatjestelling weer boven deze waarde ligt.	Voorafgaand aan het starten van de behandeling en daarna volgens het individuele behandelplan van de patiënt.
	De behandeling moet worden onderbroken als Hb < 8 g/dl is. De behandeling kan worden hervat zodra Hb weer boven deze waarde ligt.	
	De behandeling moet worden onderbroken als ANC $< 1 \times 10^3$/mm^3 is. De behandeling kan worden hervat zodra de neutrofielentelling weer boven deze waarde ligt.	
Lipiden	Patiënten moeten worden gecontroleerd volgens de klinische richtlijnen voor hyperlipidemie.	

Onderbreking van de behandeling
Als een patiënt een ernstige infectie ontwikkelt, moet de behandeling worden onderbroken totdat de infectie onder controle is (zie rubriek 4.4).

Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn voor de behandeling van afwijkende laboratoriumwaarden zoals beschreven in tabel 1.

Gemiste dosis
Als een dosis wordt gemist, moet de patiënt worden geadviseerd deze zo snel mogelijk alsnog in te nemen, tenzij de volgende dosis over minder dan 12 uur moet worden ingenomen. In dat geval mag de patiënt de gemiste dosis niet innemen. Daarna moet het innemen van de dosis op het gebruikelijke tijdstip worden hervat.

Interacties
Voor patiënten die langdurig worden behandeld met sterke systemische CYP3A4-remmers is de aanbevolen dosis 45 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van povorcitinib bij langdurig gebruik van sterke systemische CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Speciale populaties

Ouderen
Voor patiënten van 65 jaar en ouder is de aanbevolen dosis 45 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Nierfunctie verminderd
Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten met terminale nierinsufficiëntie (*end stage renal disease* - ESRD), is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Leverfunctie afgenomen
Bij patiënten met een licht (Child-Pugh A) of matig (Child-Pugh B) afgenomen leverfunctie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een ernstig (Child-Pugh C) afgenomen leverfunctie bedraagt de maximaal aanbevolen dosis 45 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing van povorcitinib bij kinderen in de leeftijd tot 12 jaar voor de behandeling van hidradenitis suppurativa.

De veiligheid en werkzaamheid van povorcitinib bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten mogen zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gebroken, geplet of gekauwd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Actieve ernstige systemische infecties, waaronder actieve tuberculose (tbc) (zie rubriek 4.4).
Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Povorcitinib mag alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn voor: - patiënten van 65 jaar en ouder; - patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals personen die momenteel roken of langdurig hebben gerookt); - patiënten met risicofactoren voor maligniteiten (bijv. een huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteiten).

Ernstige infecties

Er is melding gemaakt van infecties, waaronder ernstige infecties, bij patiënten die povorcitinib kregen (zie rubriek 4.8).

Aangezien infecties vaker voorkomen bij ouderen en bij diabetespatiënten in het algemeen, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van ouderen en patiënten met diabetes. Bij patiënten van 65 jaar en ouder mag povorcitinib alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

De behandeling met povorcitinib mag niet worden gestart bij patiënten met een actieve, ernstige infectie (zie rubriek 4.3).

Voorafgaand aan het starten van de behandeling met povorcitinib moeten de risico's en voordelen van de behandeling worden afgewogen bij patiënten:

- met chronische of terugkerende infecties;
- die zijn blootgesteld aan tuberculose (tbc);
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie;
- die hebben gewoond of gereisd in gebieden waar tbc of mycosen endemisch zijn; of
- met onderliggende aandoeningen die hen vatbaar kunnen maken voor infecties.

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na de behandeling met povorcitinib. Patiënten bij wie tijdens de behandeling een nieuwe infectie optreedt, moeten onmiddellijk een volledig diagnostisch onderzoek ondergaan en er moet een passende antimicrobiële behandeling worden gestart. De patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd en de behandeling met povorcitinib moet worden onderbroken als de patiënt niet reageert op de standaardbehandeling. De behandeling met povorcitinib kan worden hervat zodra de infectie onder controle is.

Tuberculose
Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling met povorcitinib worden gescreend op tbc. Povorcitinib mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve tbc (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met eerder onbehandelde latente tbc of met risicofactoren voor een tbc-infectie moet worden overwogen om vóór de start van de behandeling met povorcitinib een behandeling tegen tbc te starten. Patiënten moeten worden gecontroleerd op het optreden van tekenen en symptomen van tbc.

Virale reactivering
In klinische onderzoeken werd melding gemaakt van virale reactivering, waaronder gevallen van herpes virus reactivering (bijv. herpes zoster) (zie rubriek 4.8). Als een patiënt herpes zoster ontwikkelt, moet worden overwogen de behandeling te onderbreken totdat de aandoening is verdwenen.

Vóór en tijdens de behandeling met povorcitinib moet er, overeenkomstig de klinische richtlijnen, worden gescreend op virale hepatitis en moet er worden gecontroleerd op reactivering. Patiënten bij wie er aanwijzingen waren voor een hepatitis B- of C-infectie werden uitgesloten van onderzoeken

met povorcitinib. Als er aanwijzingen zijn voor reactivering, moet een leverspecialist worden geraadpleegd.

Maligniteiten

Er zijn gevallen van maligniteiten gemeld bij patiënten die januskinase (JAK)-remmers kregen, waaronder povorcitinib.

In een grootschalig, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere orale JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werd bij tofacitinib een hoger percentage maligniteiten waargenomen in vergelijking met tumornecrosefactorremmers (TNF-remmers). Dit gold met name voor longkanker, lymfoom en niet-melanome huidkanker (NMSC).

Bij patiënten ouder dan 65 jaar, bij patiënten die momenteel roken of die langdurig hebben gerookt, of bij patiënten met andere risicofactoren voor maligniteiten (bijv. een huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteiten), mag povorcitinib alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Niet-melanome huidkanker (NMSC)
Er zijn gevallen van NMSC gemeld bij patiënten die met povorcitinib werden behandeld. Het wordt aanbevolen om de huid van alle patiënten, en in het bijzonder de huid van patiënten met een verhoogd risico op huidkanker, regelmatig te onderzoeken.

Veneuze trombo-embolie (VTE)

Er zijn gevallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (PE) gemeld bij patiënten die povorcitinib kregen.

In een grootschalig, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werd bij tofacitinib een dosisafhankelijke hogere incidentie van VTE, waaronder DVT en PE, waargenomen in vergelijking met TNF-remmers.

Bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteiten (zie ook rubriek 4.4 ‘Ernstige cardiovasculaire voorvallen’ en ‘Maligniteiten’) mag povorcitinib alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE anders dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteiten, moet povorcitinib met voorzichtigheid worden gebruikt. Risicofactoren voor VTE anders dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteiten, zijn onder meer eerdere VTE, patiënten die een ingrijpende operatie ondergaan, immobilisatie, het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie en erfelijke stollingsstoornissen.

Patiënten moeten tijdens de behandeling met povorcitinib periodiek opnieuw worden geëvalueerd om veranderingen in het risico op VTE te beoordelen.

Evalueer patiënten met tekenen en symptomen van VTE onmiddellijk en stop de behandeling met povorcitinib bij patiënten bij wie VTE wordt vermoed, ongeacht de dosis.

Ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE)

Er zijn gevallen van MACE waargenomen bij patiënten die povorcitinib gebruiken.

In een grootschalig, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis van 50 jaar en ouder met ten minste één

bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werd bij tofacitinib een hoger percentage MACE, gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte, waargenomen in vergelijking met TNF-remmers.

Daarom mag povorcitinib bij patiënten van 65 jaar en ouder, bij patiënten die momenteel roken of die langdurig hebben gerookt en bij patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Hematologische afwijkingen

In de klinische onderzoeken met povorcitinib werden plaatjestellingen < 50×10^9/l, een ANC < 1×10^3/mm^3 en een hemoglobinewaarde < 8 g/dl gemeld. De behandeling mag niet worden gestart of moet worden onderbroken bij patiënten met een plaatjestelling < 50×10^9/l, een ANC < 1×10^3/mm^3 of een hemoglobinewaarde < 8 g/dl (zie rubriek 4.2). De volledige bloedtelling moet voorafgaand aan de behandeling worden gecontroleerd en daarna volgens het individuele behandelplan van de patiënt (zie rubriek 4.2).

Lipiden

Bij patiënten die met povorcitinib werden behandeld, werden dosisafhankelijke stijgingen van de bloedlipidenwaarden gemeld in vergelijking met placebo. Patiënten met afwijkende lipidenwaarden moeten nader worden gecontroleerd en behandeld volgens de klinische richtlijnen (zie rubriek 4.2). Het effect van deze stijgingen van de lipidenwaarden op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Vaccinatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de respons op vaccinatie bij patiënten die povorcitinib krijgen. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins tijdens of onmiddellijk voorafgaand aan de behandeling moet worden vermeden. Het wordt aanbevolen om vóór de start van de behandeling met dit geneesmiddel ervoor te zorgen dat patiënten up-to-date zijn met al hun immunisaties, inclusief profylactische vaccinaties tegen herpes zoster, in overeenstemming met de huidige immunisatierichtlijnen.

Gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder

Gezien het verhoogde risico op MACE, maligniteiten, ernstige infecties en mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten van 65 jaar en ouder, zoals waargenomen in een grootschalig, gerandomiseerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer), mag povorcitinib bij deze patiënten alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn.

Immunosuppressiva

De combinatie met biologische immunomodulatoren, krachtige immunosuppressiva zoals ciclosporine of andere JAK-remmers is niet onderzocht. Gelijktijdig gebruik met povorcitinib wordt niet aanbevolen, aangezien het risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten.

Combinatie met sterke CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van povorcitinib bij langdurig gebruik van sterke systemische CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Mogelijk effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van povorcitinib

Povorcitinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Daarom kan de plasmablootstelling aan povorcitinib worden beïnvloed door geneesmiddelen die CYP3A4 sterk remmen of induceren.

Gelijktijdige toediening met sterke systemische CYP3A4-remmers
De blootstelling aan povorcitinib neemt toe bij gelijktijdige toediening met sterke systemische CYP3A4-remmers (zoals claritromycine, itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol). In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van povorcitinib met itraconazol tot een toename van 83% van de $AUC_{0-\infty}$ van povorcitinib, zonder klinisch relevante invloed op de C_{max} van povorcitinib. Voor patiënten die langdurig worden behandeld met sterke systemische CYP3A4-remmers is de aanbevolen dosis 45 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met matige systemische CYP3A4-remmers
De blootstelling aan povorcitinib neemt toe bij gelijktijdige toediening met matige systemische CYP3A4-remmers (zoals erytromycine en fluconazol). Op basis van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering wordt voorspeld dat deze remmers de $AUC_{0-\infty}$ van povorcitinib verhogen, zonder klinisch relevante invloed op de C_{max} van povorcitinib. Bij patiënten die matige systemische CYP3A4-remmers gebruiken, is geen dosisaanpassing van povorcitinib nodig.

Gelijktijdige toediening met sterke systemische CYP3A4-inductoren
De blootstelling aan povorcitinib neemt af bij gelijktijdige toediening met sterke systemische CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine en fenytoïne), wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van povorcitinib. In een klinisch onderzoek leidde gelijktijdige toediening van povorcitinib met rifampicine tot een afname van de C_{max} en $AUC_{0-\infty}$ van povorcitinib met respectievelijk ongeveer 46% en 80%. Gelijktijdige toediening van povorcitinib bij langdurig gebruik van sterke systemische CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met matige systemische CYP3A4-inductoren
De blootstelling aan povorcitinib kan afnemen bij gelijktijdige toediening met matige systemische CYP3A4-inductoren (zoals cenobamaat, metamizol, fenobarbital en primidon), wat kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van povorcitinib. Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellering voorspelde dat gelijktijdige toediening van povorcitinib na meerdere doses efavirenz (een matige CYP3A4-inductor) resulteerde in een afname van de C_{max} en AUC van povorcitinib met respectievelijk ongeveer 15% en 58%. Patiënten moeten worden gecontroleerd op veranderingen in de ziekteactiviteit als povorcitinib gelijktijdig wordt toegediend met matige systemische CYP3A4-inductoren.

Mogelijk effect van povorcitinib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Povorcitinib veroorzaakte geen klinisch significante veranderingen in de blootstelling aan orale anticonceptiva (bijv. levonorgestrel en ethinylestradiol) of substraten van het effluxtransporteiwit BCRP (bijv. rosuvastatine) of renale transporteiwitten OCT2/MATE1/MATE2-K (bijv. metformine).

In vitro is povorcitinib een remmer van P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van digoxine (een gevoelig P-gp-substraat) met een eenmalige dosis van 75 mg povorcitinib verhoogde de AUC_{0-t} en C_{max} van digoxine met respectievelijk ongeveer 26% en 38% in vergelijking met afzonderlijke toediening. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van povorcitinib en digoxine. Het effect van povorcitinib op de farmacokinetiek van andere P-gp-substraten is niet onderzocht.

Voorzichtigheid is geboden, aangezien de concentraties van P-gp-substraten met een smalle therapeutische index, zoals dabigatran, kunnen toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met povorcitinib en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis.

Povofortay wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van povorcitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Povofortay is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of povorcitinib of de metabolieten daarvan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit de beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat blootstelling aan povorcitinib kan optreden tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Povofortay is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het effect van povorcitinib op de vruchtbaarheid bij mensen is nog niet onderzocht. In onderzoeken bij ratten had povorcitinib geen invloed op de vruchtbaarheid bij mannetjes, maar had het omkeerbare effecten op de vruchtbaarheid bij vrouwtjes (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Povofortay heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen zijn infecties van bovenste luchtwegen (14,0%) en acne (11,1%).

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen van povorcitinib zijn gebaseerd op ervaringen uit klinische onderzoeken (tabel 2). De frequentie van de bijwerkingen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10) en soms (≥ 1/1.000, < 1/100).

Tabel 2: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Infecties van bovenste luchtwegen[a]
	Vaak	Folliculitis, Urineweginfectie
	Soms	Herpes zoster[b]
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Neutropenie, Trombocytopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperlipidemie[c]
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Acne[d]
Onderzoeken	Vaak	Bloed creatinefosfokinase verhoogd
	Soms	Alanine-aminotransferase verhoogd > 3 × ULN[e], Aspartaataminotransferase verhoogd > 3 × ULN[e]

[a] Omvat infecties van bovenste luchtwegen, virale bovensteluchtweginfectie, nasofaryngitis, luchtweginfectie en orofaryngeale pijn.
[b] Omvat herpes zoster en oftalmische zoster. Zie hieronder onder '*Infecties*'
[c] Omvat hyperlipidemie, dyslipidemie en hypercholesterolemie.
[d] Omvat acne, acneïforme dermatitis en blaasjes acne.
[e] Omvat wijzigingen die tijdens laboratoriumcontroles zijn vastgesteld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) werden in de periode tot 12 weken infecties gemeld bij 28,2% van de patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib, bij 35% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg povorcitinib en bij 24,9% van de patiënten die placebo kregen. De meeste infecties waren niet ernstig, licht tot matig van aard en leidden niet tot stopzetting van povorcitinib. De incidentie van patiënten die infectiegerelateerde bijwerkingen meldden in de groepen die 45 mg en 75 mg kregen in vergelijking met de placebogroep was als volgt: infecties van bovenste luchtwegen (13,3% en 14,7% versus 10,1%), folliculitis (1,2% en 3,7% versus 1%), urineweginfectie (3,4% en 2,2% versus 1,5%), herpes zoster (0,5% en 0,7% versus 0%). Gedurende de totale behandelingsperiode van maximaal 54 weken werden infecties gemeld bij 49,2% van de patiënten (65,2 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 45 mg povorcitinib en bij 55,1% van de patiënten (71,9 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 75 mg povorcitinib.

In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) hadden de meeste gevallen van herpes zoster betrekking op één dermatoom en waren ze niet ernstig, licht tot matig van aard en leidden ze niet tot stopzetting van de behandeling met povorcitinib. In de periode tot aan 12 weken bedroeg het incidentiepercentage van herpes zoster bij patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib 2,2 per 100 patiëntjaren, bij patiënten die werden behandeld met 75 mg 3,3 per 100 patiëntjaren en bij patiënten die werden behandeld met placebo 0 per 100 patiëntjaren. Gedurende de totale behandelingsperiode van maximaal 54 weken bedroeg het incidentiepercentage van herpes zoster bij patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib 2,5 per 100 patiëntjaren en bij patiënten die werden behandeld met 75 mg 2,6 per 100 patiëntjaren.

In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) bedroeg in de periode tot 12 weken het incidentiepercentage van ernstige infecties 0 per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib, 2,2 per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met 75 mg, en 6,6 per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met placebo. Gedurende de totale behandelingsperiode van maximaal 54 weken bedroeg het incidentiepercentage van ernstige infecties bij patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib 1,1 per 100 patiëntjaren en bij patiënten die werden behandeld met 75 mg 2,6 per 100 patiëntjaren.

Verhoogde CPK-waarden
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) werden in de periode tot 12 weken verhoogde waarden van creatinefosfokinase (CPK) in het bloed gemeld bij 3,2% van de patiënten die werden behandeld met 45 mg povorcitinib, bij 2,7% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg povorcitinib en bij 0,7% van de patiënten die placebo kregen. De meeste verhogingen waren van voorbijgaande aard en in geen enkel geval leidde de verhoging tot stopzetting van de behandeling.

Verhoogde lipidenwaarden
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) werd in de periode tot 12 weken een dosisafhankelijke stijging ten opzichte van placebo waargenomen van het 'low-density lipoprotein'-cholesterol (LDL-cholesterol), het totale cholesterol en het 'high-density lipoprotein'-cholesterol (HDL-cholesterol). De stijgingen werden binnen 6 weken waargenomen en bleven daarna stabiel tot en met week 54. Er was geen sprake van een significante verandering in de HDL/LDL-verhouding of in de triglyceridenwaarden bij patiënten die met povorcitinib werden behandeld in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld. Voorvallen gerelateerd aan hyperlipidemie traden op bij 2,7% van de patiënten die werden blootgesteld aan 45 mg povorcitinib, bij 2,0% van de patiënten die werden blootgesteld aan 75 mg en bij 2,2% van de patiënten die werden blootgesteld aan placebo. Geen van deze voorvallen leidde tot stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Neutropenie
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) trad in de periode tot 12 weken neutropenie op bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg, en bij 0,0% van de patiënten die werden behandeld met 45 mg of placebo. Dosisafhankelijke veranderingen in de neutrofielentelling waren van voorbijgaande aard en werden binnen 3 weken waargenomen. Daarna keerde de neutrofielentelling terug naar het baselineniveau, ondanks voortzetting van de behandeling. Er was geen duidelijk verband tussen neutropenie en het optreden van ernstige infecties.

Trombocytopenie
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) trad in de periode tot 12 weken trombocytopenie op bij 1,0% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg, en bij 0,0% van de patiënten die werden behandeld met 45 mg of placebo. Dosisafhankelijke veranderingen in de plaatjestelling waren van voorbijgaande aard en werden binnen 3 weken waargenomen. Daarna keerde de plaatjestelling terug naar het baselineniveau, ondanks voortzetting van de behandeling.

Transaminasen verhoogd
In placebogecontroleerde onderzoeken (STOP-HS1 en STOP-HS2) traden in de periode tot 12 weken verhoogde ALAT-waarden (> 3 × ULN) op bij 0.7% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg, bij 0.2% van de patiënten die werden behandeld met 45 mg en bij 0.0% van de patiënten die placebo kregen. Verhoogde ASAT-waarden (> 3 × ULN) traden op bij 0.5% van de patiënten die werden behandeld met 75 mg of 45 mg en bij 0.2% van de patiënten die werden behandeld met placebo. De meeste verhogingen waren van voorbijgaande aard.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken werd povorcitinib toegediend in enkelvoudige orale doses tot 450 mg eenmaal daags (6 keer de aanbevolen humane dosis van 75 mg eenmaal daags) en in meervoudige orale doses tot 120 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen. De bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen bij lagere doses en er werden geen specifieke toxische effecten vastgesteld. Farmacokinetische gegevens bij gezonde volwassen patiënten wijzen erop dat naar verwachting meer dan 90% van de toegediende dosis tot 450 mg na 5 dagen is uitgescheiden.

In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te controleren op tekenen en symptomen van bijwerkingen (zie rubriek 4.8) en de symptomen onmiddellijk op passende wijze te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, janusgeassocieerde kinaseremmers (JAK-remmers), ATC-code: nog niet toegewezen

Werkingsmechanisme

Povorcitinib is een januskinase 1-remmer (JAK1-remmer). JAK1 behoort tot de JAK-familie van intracellulaire enzymen, waartoe ook JAK2, JAK3 en tyrosinekinase 2 (TYK2) behoren. JAK's geven signalen door die het gevolg zijn van interacties tussen cytokine- of groeifactorreceptoren op het celmembraan. Binnen de signaalroute fosforyleren en activeren JAK's signaaltransductoren en activatoren van transcriptie (STAT's), die de genexpressie moduleren. Dit beïnvloedt cellulaire processen van de immuuncelfunctie en de hematopoëse, afhankelijk van de specifieke isovormen van JAK die hierbij betrokken zijn. Povorcitinib moduleert de JAK1-signaalroute, waardoor de fosforylering en activering van geassocieerde STAT's wordt verhinderd.
Door de activering van immuuncellen door JAK1-afhankelijke cytokines (zoals IL-6, IL-2, IL-22) te remmen, vermindert povorcitinib huid- en systemische ontstekingen die verband houden met hidradenitis suppurativa.

Farmacodynamische effecten

Remming van door IL-6 geïnduceerde STAT3-fosforylering
Bij gezonde vrijwilligers leidde orale toediening van povorcitinib tot dosisafhankelijke remming van door IL-6 geïnduceerd pSTAT3, een farmacodynamische marker van JAK1-signalering. Maximale remming werd waargenomen tussen 1 en 6 uur na toediening.

High-sensitivity C-reactief proteïne (hsCRP)
Al bij het eerste onderzoeksbezoek (week 3) werden bij behandeling met povorcitinib dalingen ten opzichte van de baseline waargenomen in de serumwaarde van hsCRP, een ontstekingsmarker die voornamelijk wordt geïnduceerd door IL-6-signalering via de JAK1-route.

Cardiale elektrofysiologie
De potentie van povorcitinib om het QT-interval te verlengen werd beoordeeld bij gezonde proefpersonen die een enkele dosis van 450 mg povorcitinib kregen in een placebogecontroleerd en positief gecontroleerd uitgebreid QT-onderzoek. Er werd geen klinisch relevant effect op het QTc-interval waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van povorcitinib werden beoordeeld bij 1.227 volwassen patiënten met matige tot ernstige hidradenitis suppurativa (HS) in twee multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken, STOP-HS1 en STOP-HS2. Patiënten hadden ten minste 3 maanden de diagnose HS (Hurley-stadium II of III) en moesten bij baseline ten minste 5 inflammatoire laesies hebben (d.w.z. het aantal abcessen plus het aantal inflammatoire noduli) in ten minste 2 anatomische gebieden. Patiënten hadden een voorgeschiedenis van onvoldoende respons op een behandelingskuur van 3 maanden of langer met één of meer conventionele systemische therapieën (oraal antibioticum of biologisch geneesmiddel) voor HS, of hadden intolerantie voor of een contra-indicatie voor een conventionele systemische therapie voor HS. Alle patiënten hadden eerder een systemische behandeling gekregen; 96% van hen had eerder een orale antibioticabehandeling gekregen en 37% had eerder een biologische behandeling (voornamelijk

adalimumab) gekregen. In totaal maakten 330 patiënten deel uit van de gepoolde post-anti-TNF-populatie, gedefinieerd als patiënten met een voorgeschiedenis van onvoldoende respons op een kuur van 3 maanden of langer met één of meer biologische anti-TNF-geneesmiddelen voor HS, of met intolerantie voor of een contra-indicatie voor een biologisch anti-TNF-geneesmiddel voor HS.

In STOP-HS1 en STOP-HS2 werden patiënten in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd om eenmaal daags 45 mg povorcitinib of eenmaal daags 75 mg povorcitinib te krijgen gedurende 54 weken of eenmaal daags placebo tot week 12, gevolgd door eenmaal daags 45 mg povorcitinib of eenmaal daags 75 mg povorcitinib tot week 54. Om het gebruik van povorcitinib als monotherapie te evalueren, was gelijktijdig gebruik van systemische antibiotica voor HS tijdens de placebogecontroleerde periode niet toegestaan, behalve als noodmedicatie (aangemerkt als non-responders).

Het primaire eindpunt in beide onderzoeken was het aandeel patiënten dat in week 12 HiSCR50 (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* 50) bereikte, d.w.z. een afname van ten minste 50% in het totale aantal abcessen en inflammatoire noduli, zonder toename van het aantal abcessen of drainerende tunnels ten opzichte van de baseline. Belangrijke secundaire eindpunten waren onder meer het aandeel patiënten dat in week 12 HiSCR75 bereikte, het aandeel patiënten dat in week 12 huidpijn NRS30 bereikte onder patiënten met een baselinescore ≥ 3 op de numerieke beoordelingsschaal (NRS) voor huidpijn, en het aandeel patiënten met een opvlamming in week 12.

Vooraf geplande analyses leveren gegevens op over de geïndiceerde post-anti-TNF-populatie. In STOP-HS1 werden 608 patiënten geëvalueerd en in STOP-HS2 619 patiënten, van wie respectievelijk 154 patiënten (25,3%) en 176 patiënten (28,4%) de post-anti-TNF-populatie vertegenwoordigden. De baselinekenmerken voor deze groep waren consistent in beide onderzoeken en weerspiegelden een populatie met matige tot ernstige HS. In de gepoolde post-anti-TNF-populatie was adalimumab de meest voorkomende eerder gebruikte biologische behandeling en had 87,6% van de patiënten eerder een orale antibioticabehandeling gekregen. De gemiddelde ziekteduur van de patiënten bedroeg 12,3 jaar. Het aandeel patiënten met Hurley-stadium II en III bedroeg respectievelijk 52% (48,7% in STOP-HS1 en 55,1% in STOP-HS2) en 48% (51,3% in STOP-HS1 en 44,9% in STOP-HS2). Het gemiddelde aantal abcessen en inflammatoire noduli (AN-aantal) was 14,4 en het gemiddelde aantal drainerende tunnels was 3,7. De gemiddelde NRS-score voor huidpijn was 6,0. Van de patiënten was 63% vrouw, de gemiddelde leeftijd 38,6 jaar, 73% was wit en 14% was zwart of Afro-Amerikaans. De meeste patiënten waren huidige (45,5%) of voormalige (17,9%) rokers en hadden een BMI ≥ 30 kg/m^2 (61,5%).

Klinische respons in de post-anti-TNF-populatie
Behandeling met povorcitinib resulteerde in week 12 in een verbetering van de ziekteactiviteit in vergelijking met placebo (tabel 3). In de gepoolde post-anti-TNF-populatie was het aandeel patiënten dat in week 12 HiSCR50 bereikte groter in de groepen met 45 mg en 75 mg povorcitinib dan in de placebogroep (tabel 3). De klinische responsen hielden aan tot en met week 54.

Tabel 3: Respons in STOP-HS1 en STOP-HS2 in week 12 (post-anti-TNF ITT-populatie)

	Gepoolde gegevens (STOP-HS1 en STOP-HS2)		
	Placebo eenmaal daags (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg eenmaal daags (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg eenmaal daags (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Verschil in responspercentage (95%-BI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7, 29,7)	41 (36) 14 (2,0, 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Verschil in responspercentage (95%-BI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7, 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6, 25,5)
Huidpijn NRS30[d,f], n (%) Verschil in responspercentage (95%-BI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4, 24,2)	25 (25) 8,1 (-3,6, 19,9)
Opvlamming[e,f], n (%) Verschil in responspercentage (95%-BI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) −15,4 (−28,0, −2,8)	26 (22,8) −18,9 (−31,4, −6,3)

[a] HiSCR50 werd gedefinieerd als een afname van het AN-aantal van ten minste 50% ten opzichte van baseline zonder toename van het aantal abcessen of drainerende tunnels.

[b] Nominale 95%-betrouwbaarheidsintervallen.

[c] HiSCR75 werd gedefinieerd als een afname van het AN-aantal van ten minste 75% ten opzichte van baseline zonder toename van het aantal abcessen of drainerende tunnels.

[d] De eindpunten voor huidpijn werden gemeten bij onderzoekspatiënten met een NRS-score voor huidpijn ≥ 3 bij baseline. Huidpijn NRS30 werd gedefinieerd als een afname van ten minste 30% en een afname van ten minste 1 eenheid ten opzichte van baseline in de NRS-score voor huidpijn. Voor de gepoolde STOP-HS1- en STOP-HS2-onderzoeken gold: N = 80 voor placebo, N = 102 voor povorcitinib 45 mg eenmaal daags en N = 100 voor povorcitinib 75 mg eenmaal daags.

[e] Een opvlamming werd gedefinieerd als een toename van ten minste 25% van het totale AN-aantal ten opzichte van baseline en een toename van ten minste 2 van het totale AN-aantal ten opzichte van baseline; de gegevens geven het aandeel patiënten weer met een opvlamming gedurende 12 weken.

[f] Patiënten bij wie in week 12 de behandeling om welke reden dan ook was stopgezet of die systemische antibiotica voor HS of andere verboden medicatie hadden gekregen, worden behandeld als non-responders of als patiënten met een opvlamming.

Klinische respons in de totale ITT-populatie
Het primaire eindpunt (HiSCR50 in week 12) in de totale ITT-populatie was statistisch significant voor zowel het STOP-HS1-onderzoek als het STOP-HS2-onderzoek, en voor beide doses povorcitinib (45 mg en 75 mg).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Povofortay in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met HS (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van een eenmalige dosis of meerdere doses wordt povorcitinib geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 2 tot 4 uur. Steady-state-plasmaconcentraties worden binnen 9 dagen bereikt, met een 2,2- tot 2,6-voudige accumulatieverhouding. Gelijktijdige toediening van povorcitinib met een vetrijke maaltijd had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan povorcitinib bij een dosering van 45 mg of 75 mg (toename van de $AUC_{0-\infty}$ met 8% tot 14% en van de C_{max} met 6% tot 13%). In klinische onderzoeken werd povorcitinib toegediend zonder aandacht aan maaltijden te besteden. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de farmacokinetiek van povorcitinib lineair over het geëvalueerde dosisbereik (6 mg tot 225 mg).

Concentraties van het geneesmiddel in de huid
Na orale toediening van 75 mg povorcitinib eenmaal daags waren bij gezonde proefpersonen de concentraties van het geneesmiddel in huidweefsel en plasma vergelijkbaar gedurende ten minste 7 dagen (168 uur) na de laatste dosis.

Distributie

Povorcitinib bindt zich in hoge mate aan plasma-eiwitten, met een humane ongebonden *ex*-vivo-fractie van 6,4%. Povorcitinib wordt in beperkte mate in bloedcellen gedistribueerd, met een bloed-plasmaverhouding van de totale radioactiviteit van 0,656 tot 0,887. Povorcitinib bindt in hoge mate aan huideiwitten, met een ongebonden fractie van 4,2% in homogenaat van menselijke huid (dermatoom: epidermis plus dermis). Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het geschatte schijnbare distributievolume (Vd/F) 285,9 l bij HS-patiënten.

Biotransformatie

Uit de resultaten van CYP-fenotypering en metabolietprofilering *in vitro* bleek dat povorcitinib voornamelijk werd gemetaboliseerd door CYP3A4, met kleinere bijdragen van UGT1A4 en UGT1A3. In een onderzoek met radioactief gelabeld povorcitinib bij mensen was onveranderd povorcitinib verantwoordelijk voor 69,3% van de totale radioactiviteit in het plasma, terwijl de enige belangrijke metaboliet (M12, het product van N-glucuronidering van de dimethylpyrazoolgroep) verantwoordelijk was voor 25,9% van de totale circulerende radioactiviteit. De farmacologische activiteit van povorcitinib wordt toegeschreven aan de oorspronkelijke verbinding. Er zijn geen actieve metabolieten van povorcitinib geïdentificeerd.

Eliminatie

Na eenmalige orale toediening van [^{14}C]-povorcitinib werd de radioactiviteit voornamelijk via de feces (59,2%) uitgescheiden en in mindere mate via de urine (30,6%). Intact povorcitinib was de meest voorkomende analyt die in menselijke uitscheidingen werd gedetecteerd (7,1% in urine en 29,1% in feces), terwijl de meest voorkomende metaboliet (M3, het product van hydroxylering van de dimethylbipyrazoolgroep) 12% van de toegediende dosis uitmaakte. De gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd van povorcitinib varieerde van 27 tot 35 uur.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht en etnische afkomst
Lichaamsgewicht, leeftijd, geslacht, ras en etnische afkomst hadden geen klinisch betekenisvol effect op blootstelling aan povorcitinib.

Nierfunctie verminderd
De C_{max} van povorcitinib was 21% lager, terwijl de AUC 20% hoger was bij proefpersonen met een ernstig verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie, waarbij de eGFR werd berekend met behulp van de MDRD-formule (*Modification of Diet in Renal Disease*). Deze veranderingen in blootstelling worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er is geen dosisaanpassing nodig bij proefpersonen met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 15 tot 89 ml/min/1,73 m^2).

Bij proefpersonen met ESRD was vóór en na hemodialyse de C_{max} van povorcitinib respectievelijk 36% en 31% lager, en de AUC respectievelijk 40% en 26% lager in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Hemodialyse had geen invloed op de farmacokinetiek van povorcitinib. Deze veranderingen in de blootstelling worden niet als klinisch relevant beschouwd en er zijn geen veiligheidsrisico's op basis van de iets lagere plasmablootstelling.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met ESRD, inclusief patiënten die hemodialyse ondergaan.

Leverfunctie afgenomen
De AUC en C_{max} van povorcitinib in plasma (totaal of ongebonden) waren vergelijkbaar bij proefpersonen met een matig afgenomen leverfunctie in vergelijking met gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie. Er is geen dosisaanpassing nodig bij proefpersonen met een licht of matig afgenomen leverfunctie (Child-Pugh-klassen A en B).

Bij proefpersonen met een ernstig afgenomen leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) waren de C_{max} en AUC van ongebonden povorcitinib respectievelijk ongeveer 40% en 76% hoger dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie. Vanwege de verhoogde blootstelling aan ongebonden povorcitinib is de maximaal aanbevolen dosis bij proefpersonen met een ernstig afgenomen leverfunctie 45 mg per dag (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Algemene toxiciteit

In niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening werden effecten waargenomen op het immuunsysteem en het hematopoëtische systeem die werden toegeschreven aan de farmacologische eigenschappen (JAK-remming) van povorcitinib.

Er werden voorbijgaande en omkeerbare microscopische afwijkingen in de botten waargenomen in een toxiciteitsonderzoek van 1 maand bij Sprague-Dawley-ratten en in een onderzoek van 3 maanden bij Long-Evans-ratten (40 keer de humane AUC bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen [MRHD] van 75 mg) op een leeftijd die vergelijkbaar is met die van adolescente mensen van ≥ 12 jaar; er werden geen botafwijkingen waargenomen bij vergelijkbare doses in toxiciteitsonderzoeken van 3 en 6 maanden bij ratten (tot 42 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg). Er werden geen botafwijkingen waargenomen in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde toediening bij honden (vergelijkbaar met adolescente mensen van ≥ 12 jaar; tot 9 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

In onderzoeken naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling had povorcitinib geen effecten op de vruchtbaarheid of de spermatogenese bij mannelijke ratten (blootstellingen tot 37 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg). Povorcitinib had nadelige effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid (lagere vruchtbaarheidsindex, minder corpora lutea, minder implantatieplaatsen en verhoogd verlies vóór en na de implantatie). Deze effecten verdwenen na stopzetting van de behandeling gedurende 3 weken. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 0,9 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg.

In onderzoeken naar de embryofoetale ontwikkeling leidde orale toediening van povorcitinib aan drachtige ratten en konijnen tot een verminderde embryofoetale overleving (verlies na implantatie) en een lager foetaal gewicht bij beide diersoorten. Bij ratten werd een verhoogde incidentie van een veelvoorkomende skeletvariatie (rudimentaire 14e ribben) waargenomen. Zowel bij ratten als bij konijnen werden geen foetale misvormingen waargenomen die direct verband hielden met povorcitinib. Konijnen hadden een verhoogde incidentie van een veelvoorkomende misvorming (omfalokèle), die gezien werd als een gevolg van effecten op het foetale gewicht. Povorcitinib vertoonde geen nadelige effecten op de embryofoetale ontwikkeling bij blootstellingen tot 4,1 en 4,9 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg bij respectievelijk ratten en konijnen.

In een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling vertoonden drachtige ratten bij de hoge dosis (blootstellingen gelijk aan 16 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg) tekenen van dystocie

met een verlengde bevalling, terwijl de nakomelingen bij deze dosis een lager lichaamsgewicht en een lagere postnatale overleving hadden. Beperkt gebruik van voor- en achterpoten, in overeenstemming met autopsiebevindingen van verkeerd gedraaide poten en skeletafwijkingen in de vorm van gebogen of misvormde botten van de ledematen, leidde tot vroegtijdige sterfte van nakomelingen op postnatale dag (PND) 21. Er werd geen maternale of ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 0,6 keer de humane AUC bij de MRHD van 75 mg. Er werd bevestigd dat nakomelingen werden blootgesteld aan povorcitinib tijdens de lactatieperiode. De gemiddelde verhouding tussen F1-pups en F0-vrouwtjes wat betreft de plasmaconcentratie van povorcitinib 2 uur na toediening op PND 10 varieerde van 0,08 tot 0,2.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose (E464)
Copovidon (E1208)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Triglyceriden, middellange keten
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten

Hypromellose (E464)
Copovidon (E1208)
Titaandioxide (E171)
Macrogol (E1521)
Triglyceriden, middellange keten
Rood ijzeroxide (E172)
Briljantblauw FCF (E133)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PCTFE/aluminium blisterverpakking met 14 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat 28 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.

BIJLAGE II

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:
- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voorafgaand aan de lancering van Povofortay in elke lidstaat moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en indeling van het voorlichtingsprogramma, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemethoden en eventuele andere aspecten van het programma.

Het doel van het programma is om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (professionele zorgverleners) en patiënten meer bewust te maken van de risico's van herpes zoster en andere ernstige en opportunistische infecties, embryofoetale toxiciteit na blootstelling in de baarmoeder

(zwangerschapsrisico), maligniteiten, niet-melanome huidkanker, MACE en VTE, en hoe ze deze risico's moeten beperken en behandelen.

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar Povofortay in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die naar verwachting Povofortay zullen voorschrijven, verstrekken of gebruiken, toegang krijgen tot/worden voorzien van het volgende voorlichtingspakket:

Het voorlichtingsmateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet bestaan uit:
• Samenvatting van de productkenmerken
• Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
• Patiëntenkaart

De **gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg** moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Een algemene inleiding die vermeldt dat de gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg belangrijke informatie bevat ter ondersteuning van het gesprek met patiënten bij het voorschrijven van povorcitinib. De brochure geeft ook informatie over maatregelen die kunnen worden genomen om het risico voor de patiënt met betrekking tot belangrijke veiligheidsaspecten van povorcitinib te verminderen.
- Verklaringen over de indicatie en de dosering om te benadrukken bij welke patiënten povorcitinib moet worden gebruikt.
- Tekst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om patiënten te informeren over het belang van de patiëntenkaart.
- Gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder
    - Tekst om de risico's bij deze patiënten te benadrukken en dat voor hen een dosis van 45 mg moet worden gebruikt.

- *Risico op embryofoetale toxiciteit na blootstelling in de baarmoeder*
    - Vermelding dat er een beperkte hoeveelheid gegevens is over het gebruik van povorcitinib bij zwangere vrouwen.
    - Details over hoe het risico op blootstelling tijdens zwangerschap bij vrouwen die zwanger kunnen worden kan worden beperkt, op basis van het volgende: povorcitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap; vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken, zowel tijdens de behandeling als gedurende 4 weken na de laatste behandelingsdosis van povorcitinib; en patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun professionele zorgverlener als zij denken dat zij zwanger zouden kunnen zijn of als zwangerschap wordt bevestigd.

- *Risico op herpes zoster*
    - Informatie over het risico op herpes zoster tijdens de behandeling met povorcitinib.
    - Details om patiënten te informeren over tekenen/symptomen van infectie waarop ze moeten letten, zodat patiënten snel medische hulp kunnen zoeken.

- *Risico op ernstige en opportunistische infecties*
    - Informatie over het risico op infecties tijdens de behandeling met povorcitinib.
    - Beschrijving dat povorcitinib niet mag worden gebruikt bij patiënten met actieve ernstige systemische infecties.
    - Tekst over het verhoogde risico op ernstige infecties bij patiënten van 65 jaar en ouder.
    - Details over hoe het infectierisico kan worden verminderd met specifieke klinische maatregelen (welke laboratoriumwaarden moeten worden gebruikt voordat gestart wordt met povorcitinib, screening op tuberculose (tbc), het laten vaccineren van patiënten volgens lokale richtlijnen, en onderbreking van de behandeling met povorcitinib als er sprake is van een infectie).

    - Vermelding dat levende vaccins vóór en tijdens de behandeling met povorcitinib moeten worden vermeden.
    - Details om patiënten te informeren over tekenen/symptomen van infectie waarop ze moeten letten, zodat patiënten snel medische hulp kunnen zoeken.

- *Risico op maligniteiten en niet-melanome huidkanker*
    - Tekst waarin wordt beschreven dat povorcitinib bij patiënten met een hoog risico op maligniteiten alleen mag worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn, met voorbeelden van wie een hoog risico kan lopen.
    - Tekst om de aanbeveling te benadrukken dat bij patiënten met risicofactoren de laagste effectieve dosis (45 mg) moet worden gebruikt.
    - Herinnering aan de noodzaak van periodiek huidonderzoek bij patiënten.

- *Risico op MACE (ernstige cardiovasculaire voorvallen)*
    - Tekst waarin wordt beschreven dat povorcitinib bij patiënten met een hoog risico op MACE alleen mag worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven beschikbaar zijn, met voorbeelden van wie een hoog risico kan lopen.
    - Tekst om de aanbeveling te benadrukken dat bij patiënten met risicofactoren de laagste effectieve dosis (45 mg) moet worden gebruikt.
    - Tekst die vermeldt dat lipiden moeten worden gecontroleerd en behandeld volgens de klinische richtlijnen.

- *Risico op veneuze trombo-embolie*
    - Voorbeelden van de risicofactoren die het risico van een patiënt op een veneus trombo-embolisch voorval (VTE, waaronder DVT en PE) kunnen verhogen en waarbij voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van povorcitinib.
    - Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met een hoog risico gedurende behandeling met povorcitinib.
    - Tekst om de aanbeveling te benadrukken dat bij patiënten met risicofactoren de laagste effectieve dosis (45 mg) moet worden gebruikt.
    - Tekst dat patiënten periodiek opnieuw moeten worden beoordeeld op veranderingen in het risico op VTE.
    - Tekst over de noodzaak tot stopzetting van de behandeling met povorcitinib, evaluatie, en het starten van een passende behandeling voor VTE indien er sprake is van klinische kenmerken van diepe veneuze trombose of longembolie.

Het patiënteninformatiepakket moet het volgende bevatten:
• Bijsluiter
• Patiëntenkaart

De **patiëntenkaart** moet de volgende belangrijke informatie bevatten:
- Contactgegevens van de voorschrijver van Povofortay.
- De vermelding dat de patiënt de patiëntenkaart altijd bij zich moet dragen en deze moet tonen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij de zorg betrokken zijn (d.w.z. andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dan degene die povorcitinib heeft voorgeschreven, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op de spoedeisende hulp, enz.)
- Een beschrijving van Povofortay (d.w.z. wat het is en waarvoor het wordt gebruikt).
- Risico op infecties:
    - Beschrijving van tekenen/symptomen van infecties waarop de patiënt moet letten, zodat hij of zij medische hulp kan inroepen.
    - Tekst om patiënten en hun professionele zorgverleners te informeren over het risico van vaccineren met levende vaccins wanneer deze vlak voor of tijdens de behandeling met Povofortay worden toegediend, met voorbeelden van levende vaccins.
- Risico op bloedstolsels in aderen of longen:

    - Beschrijving van tekenen/symptomen van bloedstolsels in aderen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie) waarop de patiënt moet letten, zodat de patiënt onmiddellijk medische hulp kan inroepen.
- Risico op hartaandoeningen:
    - Beschrijving van tekenen/symptomen van hartaandoeningen waarop de patiënt moet letten, zodat de patiënt medische hulp kan inroepen.
- Herinnering aan het risico op kanker. Voor de herinnering aan het risico op huidkanker geldt: patiënten moeten hun arts op de hoogte stellen als ze een nieuw aangroeisel op de huid opmerken.
- Informatie over hoe het risico op blootstelling tijdens zwangerschap kan worden verminderd voor vrouwen die zwanger kunnen worden
    - Povofortay is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap; vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken, zowel tijdens de behandeling als gedurende 4 weken na het stoppen van de behandeling met Povofortay, en patiënten moeten geadviseerd worden om hun professionele zorgverlener onmiddellijk op de hoogte te stellen als zij denken dat zij zwanger zouden kunnen zijn of als zwangerschap wordt bevestigd.
        - Een herinnering om anticonceptie te gebruiken, dat Povofortay gecontra-indiceerd is tijdens zwangerschap, en dat patiënten hun professionele zorgverleners op de hoogte moeten stellen als zij zwanger worden tijdens het gebruik van Povofortay.
- Tekst die de noodzaak van laboratoriumcontroles beschrijft.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten
povorcitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg povorcitinib (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
De tablet niet breken, pletten of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2067/001 28 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2067/002 98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

povofortay 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Povofortay 45 mg tabletten
povorcitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Incyte (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten
povorcitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg povorcitinib (als fosfaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
De tablet niet breken, pletten of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2067/003 28 filmomhulde tabletten
EU/1/26/2067/004 98 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

povofortay 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Povofortay 75 mg tabletten
povorcitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Incyte (als logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten
Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten
povorcitinib

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Povofortay en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Povofortay en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Povofortay?
Povofortay bevat de werkzame stof povorcitinib. Deze hoort bij een groep geneesmiddelen die januskinaseremmers worden genoemd. Deze geneesmiddelen helpen ontstekingen te verminderen.

Povofortay wordt gebruikt voor de behandeling van een ziekte die hidradenitis suppurativa wordt genoemd en die ook wel bekend staat als acne inversa. Het middel wordt gebruikt bij volwassenen bij wie de ziekte niet voldoende is verbeterd met andere geneesmiddelen, de anti-TNF-therapie, of die niet met deze geneesmiddelen kunnen worden behandeld.

Hidradenitis suppurativa is een langdurige ontstekingsziekte van de huid die pijnlijke plekken veroorzaakt, waaronder:
- nodules (knobbels)
- abcessen (met vocht gevulde steenpuisten)
- tunnels (kanalen onder de huid die ontstaan wanneer knobbels of abcessen met elkaar worden verbonden) waaruit vocht kan lekken (afscheiding), wat een onaangename geur of jeuk veroorzaakt.

De aandoening treft meestal specifieke delen van de huid, zoals onder de borsten, in de oksels, aan de binnenkant van de dijen, in de lies en op de billen. Er kunnen littekens ontstaan in de aangetaste gebieden.

De werkzame stof in Povofortay, povorcitinib, werkt door de activiteit te verminderen van een enzym (eiwit) in het lichaam dat ‘JAK1’ (januskinase 1) wordt genoemd. Dit enzym speelt een rol bij ontstekingen. Door de activiteit van dit enzym te verminderen, helpt povorcitinib de plekken en pijn die worden veroorzaakt door hidradenitis suppurativa te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve ernstige infectie, waaronder tuberculose.
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u dit middel inneemt in de volgende gevallen:
- U bent ouder dan 65 jaar. Patiënten van 65 jaar en ouder lopen mogelijk een verhoogd risico op infecties, hartproblemen (waaronder een hartaanval) en bepaalde soorten kanker. Uw arts zal met u bespreken of Povofortay geschikt is voor u.
- U heeft een infectie of krijgt vaak infecties. Vertel het uw arts als u klachten van een infectie krijgt, zoals koorts, wonden die anders zijn dan uw gebruikelijke hidradenitis suppurativa, zich vermoeider voelt dan normaal of tandproblemen heeft. Povofortay kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen, een bestaande infectie verergeren of de kans vergroten dat u een nieuwe infectie krijgt. Als u diabetes heeft of 65 jaar of ouder bent, loopt u mogelijk een grotere kans op infecties.
- U heeft tuberculose. U heeft dit eerder gehad of heeft nauw contact gehad met iemand met tuberculose. Uw arts zal u op tuberculose testen voordat u met Povofortay wordt behandeld en kan u tijdens de behandeling met Povofortay mogelijk opnieuw testen. Vertel het uw arts als u tijdens de behandeling met Povofortay last krijgt van hoest of koorts die niet overgaat, nachtelijk zweten en gewichtsverlies. Want dit kunnen tekenen van tuberculose zijn.
- U heeft een infectie met herpes zoster (gordelroos) gehad. Door Povofortay kan deze infectie terugkeren. Vertel het uw arts als u een pijnlijke huiduitslag met blaasjes krijgt, want dit kunnen tekenen van gordelroos zijn.
- U heeft hepatitis B of C, of u heeft dit eerder gehad.
- U bent kortgeleden gevaccineerd of bent van plan u te laten vaccineren. U moet dit aan uw arts vertellen omdat bepaalde vaccins die levende vaccins worden genoemd, worden afgeraden tijdens het gebruik van Povofortay.
- U heeft kanker of u heeft in het verleden kanker gehad. U rookt of heeft in het verleden gerookt. Uw arts zal met u bespreken of Povofortay geschikt is voor u.
- Bij patiënten die Povofortay gebruiken, is niet-melanome huidkanker waargenomen. Uw arts kan u aanbevelen om tijdens het gebruik van Povofortay uw huid regelmatig te laten controleren. Neem contact op met uw arts als er tijdens of na de behandeling nieuwe plekken op de huid ontstaan of als het uiterlijk van bestaande plekken verandert.
- U heeft hartproblemen of u heeft deze eerder gehad. Uw arts zal met u bespreken of Povofortay geschikt is voor u.
- U heeft bloedstolsels gehad in de aderen van uw benen (diepe veneuze trombose) of longen (longembolie) of u loopt een verhoogd risico dat dit zal gebeuren (bijvoorbeeld als u kortgeleden een ingrijpende operatie heeft ondergaan, als u hormonale voorbehoedsmiddelen of hormoonvervangende therapie gebruikt of als bij u of uw naaste familieleden een bloedstollingsstoornis is vastgesteld). Uw arts zal met u bespreken of Povofortay geschikt is voor u. Vertel het uw arts als u last krijgt van een zwelling in uw been of arm, pijn of gevoeligheid in uw been, roodheid of verkleuring van uw been of arm, pijn op de borst of pijn in de bovenrug, kortademig zijn of moeilijk ademen, want dit kunnen tekenen zijn van bloedstolsels in de aderen.

Bloedonderzoeken
Uw arts zal vóór of tijdens de behandeling met Povofortay bloedonderzoeken doen en kan uw behandeling aanpassen als dat nodig is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
Geef Povofortay niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Want het middel is niet onderzocht bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast Povofortay nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen namelijk de werking van Povofortay verminderen of het risico op bijwerkingen vergroten. Het is erg belangrijk om het aan uw arts of apotheker te vertellen als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- claritromycine, rifampicine of erytromycine: geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol of fluconazol: geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties
- cenobamaat, fenobarbital, fenytoïne of primidon: geneesmiddelen voor de behandeling van epileptische aanvallen
- metamizol: een geneesmiddel voor de behandeling van pijn
- ciclosporine, biologische immunomodulatoren of andere systemische Januskinaseremmers: geneesmiddelen die uw immuunsysteem beïnvloeden

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

<u>Anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) bij vrouwen</u>
Als u zwanger kunt worden, moet u tijdens de behandeling met Povofortay en ten minste 4 weken na uw laatste dosis effectieve anticonceptie (een effectief voorbehoedsmiddel) gebruiken. Uw arts kan u advies geven over geschikte anticonceptiemethoden.

<u>Zwangerschap</u>
Gebruik Povofortay niet als u zwanger bent, omdat het schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby. Neem direct contact op met uw arts als u tijdens de behandeling zwanger wordt of denkt dat u zwanger bent geworden.

<u>Borstvoeding</u>
Gebruik Povofortay niet als u borstvoeding geeft. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en of dit gevolgen heeft voor baby's die borstvoeding krijgen.

<u>Vruchtbaarheid</u>
Er is niet onderzocht of povorcitinib een effect heeft op de vruchtbaarheid bij mensen. Onderzoek bij dieren wijst erop dat Povofortay tijdelijke vruchtbaarheidsproblemen kan veroorzaken bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Dit effect verdwijnt na stopzetting van de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Er wordt niet verwacht dat Povofortay invloed heeft op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te bedienen.

Povofortay bevat natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering
De aanbevolen dosering van Povofortay is 45 mg of 75 mg eenmaal per dag. Uw arts zal op basis van uw toestand en uw medische geschiedenis bepalen welke dosis voor u geschikt is. Afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert, kan uw arts de dosis verder aanpassen.

Slik de tablet in zijn geheel door, met of zonder voedsel. De tablet mag niet worden geplet, gebroken of gekauwd.

Uw arts bepaalt hoe lang u Povofortay moet gebruiken.

Als uw toestand na 12 weken behandeling niet is verbeterd, neem dan contact op met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?
Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?
- Neem de vergeten dosis in zodra u eraan denkt, als u uw volgende dosis pas over 12 uur of later moet innemen.
- Als u uw volgende dosis over minder dan 12 uur moet innemen, sla dan de vergeten dosis over en neem uw volgende dosis zoals gewoonlijk in op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Stop niet met het gebruik van Povofortay zonder eerst met uw arts te overleggen. Als u de behandeling stopt, kunnen de klachten van hidradenitis suppurativa terugkeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
- infecties van bovenste luchtwegen (neus en keel)
- acne

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- ontsteking van de haarzakjes (folliculitis)
- urineweginfectie
- hoog vetgehalte (cholesterol) in het bloed, vastgesteld via een bloedonderzoek
- hoofdpijn
- verhoogd gehalte van creatinefosfokinase (CPK) in het bloed (een enzym dat in het bloed vrijkomt wanneer spierweefsel beschadigd raakt)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- gordelroos (herpes zoster; een pijnlijke uitslag met blaasjes op één deel van het lichaam)
- lage witte bloedceltelling, vastgesteld via een bloedonderzoek
- lage plaatjestelling, vastgesteld in bloedonderzoek
- verhoogde leverenzymen, vastgesteld in bloedonderzoek (verhoogde ALAT- en ASAT-waarden)

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
De werkzame stof in dit middel is povorcitinib.

Povofortay 45 mg tabletten
- Elke tablet bevat povorcitinibfosfaat, overeenkomend met 45 mg povorcitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), hypromellose en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Povofortay bevat natrium')
  - Filmomhulling: hypromellose (E464), copovidon (E1208), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), triglyceriden - middellange keten, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172)

Povofortay 75 mg tabletten
- Elke tablet bevat povorcitinibfosfaat, overeenkomend met 75 mg povorcitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat (type A), hypromellose, magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Povofortay bevat natrium')
  - Filmomhulling: hypromellose (E464), copovidon (E1208), titaandioxide (E171), macrogol (E1521), triglyceriden - middellange keten, briljantblauw FCF (E133) en rood ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Povofortay eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Povofortay 45 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze tot roze, ovale tabletten van circa 16 mm x 8 mm, met 'INCY' ingedrukt aan de ene zijde en '45' aan de andere zijde.

Povofortay 75 mg filmomhulde tabletten zijn lichtpaarse tot paarse, ovale tabletten van circa 16 mm x 8 mm, met 'INCY' ingedrukt aan de ene zijde en '75' aan de andere zijde.

De tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen van PVC-PCTFE/aluminium. Elke doos bevat 28 of 98 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.