ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Povofortay 45 mg comprimate filmate
Povofortay 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Povofortay 45 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține povorcitinib 45 mg (sub formă de fosfat).

Povofortay 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține povorcitinib 75 mg (sub formă de fosfat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Povofortay 45 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare roz deschis până la roz, de formă ovală, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 8 mm, marcat cu „INCY” pe o față și cu „45” pe cealaltă față.

Povofortay 75 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare mov deschis până la mov, de formă ovală, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 8 mm, marcat cu „INCY” pe o față și cu „75” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Povofortay este indicat pentru tratamentul hidrosadenitei supurative (acnee inversă) active, moderate până la severe, la adulți care au răspuns inadecvat la un tratament anti-TNF sau prezintă intoleranță ori contraindicații la un astfel de tratament.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul hidrosadenitei supurative.

Doze

Doza este de 45 mg sau 75 mg o dată pe zi în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului:

- O doză de 45 mg o dată pe zi este recomandată la pacienții cu risc mai crescut de tromboembolism venos (TEV), evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazie (vezi pct. 4.4).
- O doză de 75 mg o dată pe zi poate fi adecvată la pacienții cu grad crescut de severitate a bolii care nu prezintă risc crescut de TEV, MACE și neoplazie (vezi pct. 4.4).
- De asemenea, o doză de 75 mg o dată pe zi poate de asemenea să fie adecvată la pacienții cu un răspuns inadecvat la doza de 45 mg o dată pe zi.
- Trebuie utilizată cea mai mică doză eficace pentru menținerea răspunsului.

Trebuie avută în vedere oprirea tratamentului la pacienții care nu au prezentat dovada unui beneficiu terapeutic după 12 săptămâni de tratament. Pacienții cu răspuns parțial inițial la săptămâna 12 se pot ameliora ulterior prin continuarea tratamentului.

Dacă este indicată reluarea tratamentului cu povorcitinib, trebuie respectate recomandările de mai sus privind doza și durata tratamentului.

Inițierea tratamentului
Tratamentul cu povorcitinib nu trebuie inițiat la pacienți cu număr de trombocite < 50×10^9/l, număr absolut de neutrofile (ANC) < 1×10^3/mm^3 sau care au o valoare a hemoglobinei < 8 g/dl (vezi pct. 4.4).

Monitorizare de laborator

Recomandările pentru monitorizarea de laborator și inițierea sau întreruperea administrării dozelor se găsesc în Tabelul 1.

Tabelul 1: Analize de laborator și recomandări de monitorizare

Analiză de laborator	**Acțiune**	**Recomandări de monitorizare**
Hemoleucogramă cu formulă leucocitară care include număr de trombocite, hemoglobină (Hb) și număr absolut de neutrofile (NAN)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite este < 50×10^9/l. Tratamentul poate fi reluat după ce numărul de trombocite revine și crește peste această valoare.	Înainte de inițierea tratamentului și ulterior, în funcție de abordarea terapeutică a fiecărui pacient.
	Tratamentul trebuie întrerupt dacă Hb este < 8 g/dl. Tratamentul poate fi reluat după ce Hb revine și crește peste această valoare.	
	Tratamentul trebuie întrerupt dacă NAN este < 1×10^3/mm^3. Tratamentul poate fi reluat după ce numărul de neutrofile revine și crește peste această valoare.	
Lipide	Pacienții trebuie monitorizați conform ghidurilor clinice pentru hiperlipidemie.	

Întreruperea tratamentului
Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă, tratamentul trebuie întrerupt până când infecția este controlată (vezi pct. 4.4).

Întreruperea administrării dozelor poate fi necesară pentru evaluarea modificărilor anormale ale analizelor de laborator descrise în Tabelul 1.

Doze omise
Dacă o doză este omisă, se recomandă pacienților să ia doza cât mai curând posibil, numai dacă nu sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare, situație în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. După aceea, doza trebuie reluată conform schemei de administrare obișnuite.

Interacțiuni
La pacienții cărora li se administrează tratament cronic cu inhibitori sistemici puternici ai CYP3A4, doza recomandată este de 45 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Administrarea de povorcitinib concomitent cu utilizarea cronică de inductori sistemici puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici
La pacienții cu vârsta 65 ani și peste, doza recomandată este de 45 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasificarea Child-Pugh clasa A) sau moderată (clasificarea Child-Pugh clasa B) (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C), doza maximă recomandată este de 45 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Nu există utilizare relevantă pentru povorcitinib la copii cu vârsta mai mică de 12 ani în tratamentul hidrosadenitei supurative.

Siguranța și eficacitatea povorcitinibla copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Infecții sistemice grave active, incluzând tuberculoză (TBC) activă (vezi pct. 4.4).
Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Povorcitinibul trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate la pacienții: - cu vârsta 65 ani și peste; - cu istoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular (de exemplu persoane care fumează în prezent sau care au fumat în trecut timp îndelungat); - cu factori de risc neoplazic (de exemplu, cancer în prezent sau istoric de cancer).

Infecții grave
La pacienții cărora li se administrează povorcitinib au fost raportate infecții, incluzând infecții grave (vezi pct. 4.8).

Deoarece în general există o incidență crescută a infecțiilor la vârstnici și în populația cu diabet zaharat, este necesară prudență în cazul tratării vârstnicilor și al pacienților cu diabet. La pacienții cu vârsta 65 ani și peste, povorcitinibul trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu povorcitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu o infecție gravă, activă (vezi pct. 4.3).

Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile tratamentului înainte de inițierea administrării de povorcitinib la următorii pacienți:

- cu infecții cronice sau recidivante
- care au fost expuși la tuberculoză (TBC)
- cu istoric de infecție gravă sau cu germeni oportuniști
- care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemică sau micoze endemice; sau
- cu afecțiuni subiacente care îi pot predispune la infecții.

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea apariției de semne și simptome ale unei infecții în timpul tratamentului cu povorcitinib și după tratament. Un pacient care dezvoltă o infecție nouă în timpul tratamentului trebuie să fie supus unor teste diagnostice prompte și complete și trebuie inițiat tratamentul antimicrobian adecvat. Pacientul trebuie monitorizat atent, iar tratamentul cu povorcitinib trebuie întrerupt dacă pacientul nu răspunde la tratamentul standard. Administrarea de povorcitinib poate fi reluată după ce infecția este ținută sub control.

Tuberculoză
Pacienților trebuie să li se efectueze un screening pentru TBC înainte de inițierea tratamentului cu povorcitinib. Povorcitinibul nu trebuie administrat la pacienți cu TBC activă (vezi pct. 4.3). Trebuie avut în vedere tratamentul anti-TBC înainte de inițierea administrării de povorcitinib la pacienții cu infecție TBC latentă netratată anterior sau la pacienții cu factori de risc pentru infecție TBC. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția de semne și simptomede TBC.

Reactivare virală
În studiile clinice a fost raportată reactivarea virală, incluzând cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, zona zoster) (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient prezintă zona zoster, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului până la remisia episodului.

Trebuie efectuat screeningul pentru hepatita virală și monitorizarea reactivării așa cum recomandă ghidurile clinice, înainte de inițierea tratamentului cu povorcitinib și în timpul tratamentului. Pacienții cu dovezi de infecție cu virusul hepatitei B sau C au fost excluși din studiile efectuate cu povorcitinib. Dacă există dovada de reactivare, trebuie solicitat consultul de specialitate al medicului hepatolog.
Neoplazie

Au fost raportate neoplazii la pacienții tratați cu inhibitori ai JAK, incluzând povorcitinib.

În cadrul unui studiu clinic amplu, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK cu administrare orală) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o incidență mai mare a

neoplaziilor, în special cancer pulmonar, limfom și cancer de piele non-melanom (CPNM), în cazul administrării de tofacitinib comparativ cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (TNF).

La pacienții cu vârsta peste 65 ani, la pacienții care sunt fumători în prezent sau care au fumat în trecut timp îndelungat, sau cu alți factori de risc neoplazic (de exemplu cancerîn prezent sau istoric de cancer), povorcitinibtrebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate.

Cancer de piele non-melanom (CPNM)
La pacienții tratați cu povorcitinib au fost raportate cazuri de CPNM. Se recomandă examenul periodic al pielii la toți pacienții, în special la cei cu risc crescut pentru cancerul de piele.

Tromboembolism venos (TEV)

La pacienții cărora li se administrează povorcitinib au fost raportate cazuri de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP).

Într- unstudiu clinic amplu, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o incidență mai mare a TEV, incluzând TVP și EP, dependent de doză, în cazul administrării de tofacitinib comparativ cu inhibitori ai TNF.

La pacienții cu factori de risc cardiovascular sau oncologic (vezi și pct. 4.4 „Evenimente adverse cardiovasculare majore” și „Neoplazia”), povorcitinibtrebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate.

La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru TEV, în afara factorilor de risc cardiovascular sau oncologic, povorcitinib trebuie utilizat cu prudență. Factorii de risc pentru TEV, în afara factorilor de risc cardiovascular sau oncologic, includ pacienți cu TEV anterior după intervenția chirurgicală majoră, imobilizare, utilizarea de contraceptive hormonale combinate sau terapie de substituție hormonală, tulburare de coagulare ereditară.

Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu povorcitinib pentru analiza modificărilor riscului de TEV.

Pacienții cu semne și simptome de TEV trebuie evaluați cu promptitudine și administrarea de povorcitinib trebuie întreruptă la pacienții cu suspiciune de TEV, indiferent de doză.

Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE)

La pacienții care iau povorcitinib au fost observate cazuri de MACE.

Într-un studiu clinic amplu, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK) la pacienți cu poliartrită reumatoidă cu vârsta 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o rată mai mare de MACE, definită ca deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal și accident vascular cerebral non-letal, în cazul administrării de tofacitinib comparativ cu inhibitori ai TNF.

Prin urmare, la pacienții cu vârsta 65 ani și peste, la pacienții care fumează în prezent sau care au fumat timp îndelungat în trecut și la pacienții cuistoric de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular, povorcitinibul trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alter tratamente adecvate.

Valori anormale la analizele de hematologie

În studiile clinice efectuate cu povorcitinib s-a raport un număr de trombocite $< 50 \times 10^9$/l, NAN $< 1\times 10^3$/mm^3 și hemoglobină < 8 g/dl. Tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie întrerupt la pacienții cu număr de trombocite $< 50 \times 10^9$/l, NAN $< 1 \times 10^3$/mm^3 sau hemoglobină < 8 g/dl (vezi pct. 4.2).

Trebuie monitorizată hemoleucograma completă cu formulă leucocitară înainte de inițierea tratamentului și ulterior, în funcție de abordarea terapeutică a fiecărui pacient (vezi pct. 4.2).

Lipide

La pacienții tratați cu povorcitinib au fost raportate creșteri dependente de doză ale parametrilor lipidici sanguini comparativ cu placebo. Pacienții cu valori anormale ale parametrilor lipidici trebuie monitorizați în continuare și tratați conform ghidurilor clinice (vezi pct. 4.2). Efectul acestor creșteri ale parametrilor lipidici asupra morbidității și mortalității cardiovasculare nu a fost determinat.

Vaccinare

Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinare la pacienții tratați cu povorcitinib. Utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului sau imediat înainte de acesta. Înainte de inițierea tratamentului cu acest medicament, se recomandă ca pacienții să fie aduși la zi cu toate imunizările, incluzând vaccinările profilactice împotriva zona zoster, în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale.

Utilizare la pacienți cu vârsta 65 ani și peste

Având în vedere riscul crescut de MACE, neoplazii, infecții grave și mortalitatea de orice cauză la pacienții cu vârsta 65 ani și peste, așa cum s-a observat în cadrul unui studiu randomizat, amplu, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor al JAK), povorcitinib trebuie utilizat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alte tratamente adecvate.

Medicamente imunosupresoare

Asocierea cu imunomodulatoare biologice, imunosupresoare puternice cum este ciclosporina, sau alți inhibitori de Janus-kinază (JAK) nu a fost studiată. Utilizarea acestora concomitent cu povorcitinib nu este recomandată deoarece nu se poate exclude un risc de imunosupresie cumulativă.

Asociere cu inductori puternici ai CYP3A4

Administrarea de povorcitinib concomitent cu utilizarea cronică de inductori sistemici puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de influențare a parametrilor farmacocinetici ai povorcitinib

Povorcitinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4. Prin urmare, expunerile plasmatice la povorcitinib pot fi influențate de medicamente care inhibă sau induc puternic CYP3A4.

Administrare concomitentă cu inhibitori sistemici puternici ai CYP3A4
Expunerea la povorcitinib este crescută în cazul administrării concomitente cu inhibitori sistemici puternici ai CYP3A4 (de exemplu claritromicină, itraconazol, ketoconazol, posaconazol și voriconazol). În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de povorcitinib și itraconazol a determinat o creștere cu 83% a $ASC_{0-\infty}$ a povorcitinibului, fără impact semnificativ clinic asupra C_{max} a povorcitinibului. La pacienții în tratament cronic cu inhibitori sistemici puternici ai CYP3A4, doza recomandată este de 45 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Administrare concomitentă cu inhibitori sistemici moderați ai CYP3A4
Expunerea la povorcitinib este crescută în cazul administrării concomitente cu inhibitori sistemici moderați ai CYP3A4 (de exemplu eritromicină și fluconazol). Modelarea farmacocinetică bazată pe fiziologie (PCBF) anticipează că acești inhibitori cresc $ASC_{0-\infty}$ a povorcitinibului, fără impact semnificativ clinic asupra C_{max} a povorcitinibului. Nu este necesară ajustarea dozei de povorcitinib la pacienții tratați cu inhibitori sistemici moderați ai CYP3A4.

Administrare concomitentă cu inductori sistemici puternici ai CYP3A4
Expunerea la povorcitinib este scăzută în cazul administrării concomitente cu inductori sistemici puternici ai CYP3A4 (de exemplu rifampicină și fenitoină), ceea ce poate duce lascăderea efectului terapeutic al povorcitinibului. În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de povorcitinib și rifampicină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale povorcitinibului cu aproximativ 46%, respectiv 80%. Administrarea de povorcitinib concomitent cu utilizarea cronică de inductori sistemici puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă cu inductori sistemici moderați ai CYP3A4
Expunerea la povorcitinib poate scădea în cazul administrării concomitente cu inductori sistemici moderați ai CYP3A4 (de exemplu cenobamat, metamizol, fenobarbital și primidonă), ceea ce poate duce la scăderea efectului terapeutic al povorcitinibului. Modelul PCBF a anticipat că administrarea concomitentă de povorcitinib după mai multe doze de efavirenz (un inductor moderat al CYP3A4) a determinat scăderi de aproximativ 15%, respectiv 58% ale C_{max}, respectiv ASC ale povorcitinib. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea modificărilor în activitatea bolii dacă povorcitinibul este administrat concomitent cu inductori sistemici moderați ai CYP3A4.

Potențialul povorcitinibului de influențare a parametrilor farmacocinetici ai altor medicamente

Povorcitinibul nu a determinat modificări semnificative clinic ale expunerilor la contraceptive orale (de exemplu levonorgestrel și etinilestradiol), substraturi ale transportorului de eflux BCRP (de exemplu rosuvastatină) sau transportori renali OCT2/MATE1/MATE2-K (de exemplu metformin).

In vitro, povorcitinibul este un inhibitor al glicoproteinei P (gp-P). Administrarea concomitentă de digoxin (un substrat sensibil al gp-P) și o doză unică de povorcitinib 75 mg a crescut ASC_{0-t} și C_{max} ale digoxinului cu aproximativ 26%, respectiv 38% comparativ cu administrarea în monoterapie. Este necesară prudență în cazul utilizării concomitente de povorcitinib și digoxin. Efectul povorcitinibului asupra farmacocineticii altor substraturi ale gp-P nu a fost evaluat. Este necesară prudență, întrucât nivelurile substraturilor gp-P cu un indice terapeutic îngust, de exemplu dabigatran, ar putea crește.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu povorcitinib și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză.

Povofortay nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea povorcitinibului la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Povofortay este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă povorcitinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele disponibile la animale sugerează că expunerea la povorcitinib poate avea loc în timpul alăptării (vezi pct. 5.3). Nu se

poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Povofortay este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Efectul povorcitinibului asupra fertilității la om nu a fost investigat. În studiile la șobolan, povorcitinibul nu a avut efect asupra fertilității la masculi, dar a determinat efecte reversibile asupra fertilității la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Povofortay nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt infecții ale căilor respiratorii superioare (14,0%) și acnee (11,1%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse la povorcitinib se bazează pe experiența provenită din studii clinice (Tabelul 2). Frecvența reacțiilor adverse se definește utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); și mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100).

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare[a]
	Frecvente	Foliculită, Infecție a tractului urinar
	Mai puțin frecvente	Zona zoster[b]
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Neutropenie, Trombocitopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperlipidemie[c]
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Acnee[d]
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorii sanguine a creatin fosfokinazei
	Mai puțin frecvente	Creștere a valorii alaninaminotransferazei > 3 × LSVN[e], Creștere a valorii aspartataminotransferazei > 3 × LSVN[e]

[a] Include infecție a căilor respiratorii superioare, infecție virală a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, infecție a căilor respiratorii și durere orofaringiană.
[b] Include zona zoster și zona zoster oftalmică. Vezi mai jos la „*Infecții*”
[c] Include hiperlipidemie, dislipidemie și hipercolesterolemie.
[d] Include acnee, dermatită acneiformă și acnee chistică.
[e] Include modificări detectate pe parcursul monitorizării de laborator.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2), timp de până la 12 săptămâni, au fost raportate infecții la 28,2% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg, la 35% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 75 mg și la 24,9% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea infecțiilor au fost non-grave, ușoare până la moderate ca severitate, și nu au dus la întreruperea tratamentului cu povorcitinib. Incidența pacienților care au raportat reacții adverse asociate unei infecții în grupurile cu 45 mg și 75 mg comparativ cu placebo a fost: infecții ale căilor respiratorii superioare (13,3% și 14,7% față de 10,1%), foliculită (1,2% și 3,7% față de 1%), infecție a tractului urinar (3,4% și 2,2% față de 1,5%), zona zoster (0,5% și 0,7% față de 0%). În toată perioada de tratament de până la 54 săptămâni au fost raportate infecții la 49,2% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg (65,2 per 100 pacient-ani) și la 55,1% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 75 mg (71,9 per 100 pacient-ani).

În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2), majoritatea evenimentelor de zona zoster au implicat un singur dermatom și au fost non-grave, ușoare până la moderate ca severitate, și nu au dus la întreruperea tratamentului cu povorcitinib. Timp de până la 12 săptămâni, rata de incidență a zona zoster la pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg a fost 2,2 per 100 pacient-ani, la pacienții tratați cu 75 mg a fost 3,3 per 100 pacient-ani, iar la pacienții tratați cu placebo a fost 0 per 100 pacient-ani. În toată perioada de tratament de până la 54 săptămâni rata de incidență a zona zoster la pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg a fost 2,5 per 100 pacient-ani, iar la pacienții tratați cu 75 mg a fost 2,6 per 100 pacient-ani.

În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2), timp de până la 12 săptămâni, rata de incidență a infecțiilor grave a fost 0 per 100 pacient-ani la pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg, 2,2 per 100 pacient-ani la pacienții tratați cu 75 mg, iar la pacienții tratați cu placebo a fost 6,6 per 100 pacient-ani. În toată perioada de tratament de până la 54 săptămâni rata de incidență a infecțiilor grave la pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg a fost 1,1 per 100 pacient-ani, iar la pacienții tratați cu 75 mg a fost 2,6 per 100 pacient-ani.

Creșterea CPK
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2) de până la 12 săptămâni, au fost raportate valori sanguine crescute ale creatinfosfokinazei (CPK) la 3,2% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 45 mg, la 2,7% dintre pacienții tratați cu povorcitinib 75 mg și la 0,7% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea creșterilor au fost tranzitorii și niciuna nu a dus la întreruperea tratamentului.

Creșteri ale valorilor lipidelor
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2), timp de până la 12 săptămâni, a existat o creștere asociată dozei a colesterolului cu lipoproteine de joasă densitate (LDL-c), colesterolului total și colesterolului cu lipoproteine de înaltă densitate (HDL-c) comparativ cu placebo. Creșterile au fost observate în decurs de 6 săptămâni și au rămas stabile ulterior, până în săptămâna 54. Nu a existat nicio modificare semnificativă a raportului HDL/LDL sau a nivelului trigliceridelor la pacienții tratați cu povorcitinib comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Evenimentele asociate cu hiperlipidemie au apărut la 2,7% dintre pacienții expuși la povorcitinib 45 mg, la 2,0% dintre pacienții expuși la 75 mg și la 2,2% dintre pacienții expuși la placebo, și niciunul dintre acestea nu a dus la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Neutropenie
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2) de până la 12 săptămâni, neutropenia a apărut la 0,2% dintre pacienții tratați cu 75 mg și la 0,0% dintre pacienții tratați cu 45 mg sau placebo. Modificările numărului de neutrofile, asociate dozei, au fost tranzitorii și au fost observate în decurs de 3 săptămâni, după care numărul de neutrofile a revenit aproape de valorile inițiale, în pofida continuării tratamentului. Nu a existat o relație clară între neutropenie și apariția infecțiilor grave.

Trombocitopenie
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2), timp de până la 12 săptămâni, trombocitopenia a survenit la 1,0% dintre pacienții tratați cu 75 mg și la 0,0% dintre pacienții tratați cu 45 mg sau placebo. Modificările numărului de trombocite, asociate dozei, au fost tranzitorii și au fost observate în decurs de 3 săptămâni, după care numărul de trombocite a revenit aproape de valorile inițiale, cu toate ca terapia a continuat.

Creștere a valorii transaminazelor
În cadrul studiilor controlate cu placebo (STOP-HS1 și STOP-HS2) de până la 12 săptămâni, evenimentele de creștere a valorilor ALT (> 3 × LSVN) au apărut la 0,7% dintre pacienții tratați cu 75 mg, la 0,2% dintre pacienții tratați cu 45 mg și la 0,0% dintre pacienții tratați cu placebo. Creșterea valorilor AST (> 3 × LSVN) a apărut la 0,5% dintre pacienții tratați cu 75 mg sau 45 mg și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. Majoritatea valorilor crescute au fost tranzitorii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În studiile clinice, povorcitinibul a fost administrat în doze orale unice de până la 450 mg o dată pe zi (de 6 ori mai mari decât doza recomandată la om de 75 mg o dată pe zi) și în doze orale multiple de până la 120 mg o dată pe zi timp de 10 zile. Reacțiile adverse au fost comparabile cu cele observate la doze mai mici și nu au fost identificate toxicități specifice. Datele de farmacocinetică provenite de la participanți adulți sănătoși arată că este de așteptat ca mai mult de 90% din doza administrată de până la 450 mg să fie eliminată după 5 zile.

În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru orice semne și simptome de reacții adverse (vezi pct. 4.8) și trebuie instituit imediat tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai kinazei Janus (JAK), codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Povorcitinibul este un inhibitor al kinazei Janus (JAK) 1. JAK1 este un membru al familiei JAK de enzime intracelulare care include de asemenea JAK2, JAK3 și tirozin-kinaza 2 (TYK2). Enzimele JAK transmit semnale generate de interacțiunile receptorilor de citokine sau factor de creștere la nivelul membranei celulare. În cadrul căii de semnalizare, enzimele JAK fosforilează și activează transductorii de semnal și activatorii transcripției (STAT) care modulează expresia genică. Acest lucru influențează procesele celulare ale funcției celulei imunitare și hematopoieza, în funcție de izoformele JAK specifice implicate. Povorcitinibul modulează calea de semnalizare a JAK1, împiedicând fosforilarea și activarea STAT asociate.
Prin inhibarea activării celulelor imunitare de către citokine dependente de JAK1 (de exemplu IL-6, IL-2, IL-22), povorcitinibul atenuează inflamația cutanată și sistemică relevantă în hidrosadenita supurativă.

Efecte farmacodinamice

Inhibarea fosforilării STAT3 induse de IL-6
La voluntarii sănătoși, administrarea orală de povorcitinib a determinat inhibarea dependentă de doză a pSTAT3 indusă de IL-6, un marker farmacodinamic al semnalizării JAK1. Inhibarea maximă a fost observată între 1 și 6 ore după administrare.

Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP)
În cazul utilizării de povorcitinib, încă de la prima vizită de studiu (săptămâna 3) au fost observate scăderi față de momentul inițial ale valorilor hsCRP, un marker inflamator indus în principal de semnalizarea IL-6 pe calea JAK1.

Electrofiziologie cardiacă
Potențialul povorcitinibului de prelungire a intervalului QT a fost evaluat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat o doză unică de 450 mg povorcitinib în cadrul unui studiu aprofundat al intervalului QT controlat cu placebo și cu martor pozitiv. Nu s-a observat niciun efect cu relevanță clinică asupra intervalului QTc.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța povorcitinibului au fost evaluate la 1 227 pacienți adulți cu hidrosadenită supurativă (HS) moderată până la severă în cadrul a două studii de fază 3 multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, STOP-HS1 și STOP-HS2. Pacienții aveau diagnostic de HS (stadiul II sau III Hurley) de cel puțin 3 luni și era necesar să prezinte la momentul inițial cel puțin 5 leziuni inflamatorii (adică numărul de abcese plus numărul de noduli inflamatorii) care afectau cel puțin 2 zone anatomice. Pacienții aveau antecedente de răspuns inadecvat la o schemă de 3 luni sau mai mult cu 1 sau mai multe tratamente sistemice convenționale (antibiotic sau medicament biologic administrat oral) pentru HS sau demonstraseră intoleranță ori prezentaseră contraindicații la un tratament sistemic convențional pentru HS. Tuturor pacienților li se administrase anterior tratament sistemic; dintre aceștia, la 96% se administrase anterior tratament oral cu antibiotic, iar la 37% se administrase anterior tratament biologic (predominant adalimumab). În total, 330 pacienți au constituit populația cumulată post-anti-TNF, definită prin istoric de răspuns inadecvat la o schemă de tratament de 3 luni sau mai mult cu unul sau mai multe medicamente biologice anti-TNF pentru HS sau intoleranță demonstrată ori contraindicație la un medicament biologic anti-TNF pentru HS.

În studiile STOP-HS1 și STOP-HS2, pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 pentru a li se administra povorcitinib 45 mg o dată pe zi, povorcitinib 75 mg o dată pe zi timp de 54 săptămâni sau placebo o dată pe zi până în săptămâna 12, urmate de povorcitinib 45 mg o dată pe zi sau povorcitinib 75 mg o dată pe zi până în săptămâna 54. În scopul evaluării utilizării de povorcitinib în monoterapie, utilizarea concomitentă a unui antibiotic sistemic pentru HS nu a fost permisă în perioada controlată cu placebo, cu excepția situațiilor de urgență (imputate ca non-respondenți).

Criteriul final principal de evaluare în ambele studii l-a constituit proporția de pacienți la care s-a atins răspunsul clinic pentru hidrosadenită supurativă 50 (HiSCR50) în săptămâna 12, adică o reducere de cel puțin 50% față de momentul inițial a numărului total de abcese și noduli inflamatorii, fără o creștere a numărului de abcese sau fistule drenante. Criteriile finale secundare cheie au inclus proporția de pacienți la care s-a atins HiSCR75 în săptămâna 12, procentul de pacienți la care s-a atins NRS30 pentru durere cutanată în săptămâna 12 dintre pacienții cu un scor ≥ 3 pe scala de evaluare numerică (NRS) a durerii cutanate la momentul inițial și procentul de pacienți în puseu acut în săptămâna 12.

Analizele planificate în prealabil furnizează date privind populația post-anti-TNF indicată. Studiul STOP-HS1 a evaluat 608 pacienți, iar studiul STOP-HS2 a evaluat 619 pacienți, dintre care 154 pacienți (25,3%), respectiv 176 pacienți (28,4%) au reprezentat populația post-anti-TNF. Caracteristicile pentru acest grup la momentul inițial au fost similare în ambele studii și reprezentative pentru o populație cu HS moderată până la severă. În cadrul populației post-anti-TNF cumulate, tratamentul biologic administrat cel mai frecvent anterior a fost adalimumab, iar la 87,6% dintre

pacienți se administrase anterior tratament oral cu antibiotic. Pacienții aveau o durată medie a bolii de 12,3 ani. Proporția de pacienți cu stadiul II și stadiul III Hurley a fost 52% (48,7% în STOP-HS1 și 55,1% în STOP-HS2), respectiv 48% (51,3% în STOP-HS1 și 44,9% în STOP-HS2). Numărul mediu de abcese și noduli inflamatorii (AN) fost 14,4, iar numărul mediu de fistule drenante a fost 3,7. Scorul mediu NRS pentru durere cutanată a fost 6,0. 63% dintre pacienți au fost de sex feminin, iar vârsta medie a tuturor pacienților a fost 38,6 ani. 73% dintre pacienți au fost de rasă caucaziană (albă), iar 14% au fost de rasă neagră sau afro-americani. Majoritatea pacienților fumau în prezent (45,5%) sau erau foști fumători (17,9%) și aveau un IMC ≥ 30 kg/m^2 (61,5%).

Răspuns clinic la populația post-anti-TNF
Tratamentul cu povorcitinib a determinat o îmbunătățire a activității bolii comparativ cu placebo în săptămâna 12 (Tabelul 3). În cadrul populației post-anti-TNF cumulate, proporția de pacienți la care s-a atins HiSCR50 în săptămâna 12 a fost mai mare în grupurile cu povorcitinib 45 mg și 75 mg decât în grupul cu placebo (Tabelul 3). Răspunsurile clinice au fost susținute până în săptămâna 54.

Tabelul 3: Răspuns în STOP-HS1 și STOP-HS2 în săptămâna 12 (populația IT post-anti-TNF)

	Date cumulate (STOP-HS1 și STOP-HS2)		
	Placebo o dată pe zi (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg o dată pe zi (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg o dată pe zi (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Diferență a ratei de răspuns (IÎ 95%)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Diferență a ratei de răspuns (IÎ 95%)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
NRS30 durere cutanată[d,f], n (%) Diferență a ratei de răspuns (IÎ 95%)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (-3,6; 19,9)
Puseu acut[e,f], n (%) Diferență a ratei de răspuns (IÎ 95%)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) -15,4 (-28,0; -2,8)	26 (22,8) -18,9 (-31,4; -6,3)

[a] HiSCR50 a fost definit ca o scădere cu cel puțin 50% a numărului AN față de momentul inițial, fără o creștere a numărului de abcese sau fistule drenante.
[b] IÎ 95% nominale.
[c] HiSCR75 a fost definit ca o scădere cu cel puțin 75% a numărului AN față de momentul inițial, fără o creștere a numărului de abcese sau fistule drenante.
[d] Criteriile finale de evaluare a durerii cutanate au fost calculate pentru pacienții de studiu cu un scor NRS pentru durere cutanată ≥ 3 la momentul inițial. NRS30 pentru durere cutanată a fost definit ca o scădere cu cel puțin 30% și cel puțin 1 unitate a scorului NRS pentru durere cutanată față de momentul inițial. Pentru STOP-HS1 și STOP-HS2 cumulate: N = 80 pentru placebo, N = 102 pentru povorcitinib 45 mg o dată pe zi și N = 100 pentru 75 mg o dată pe zi.
[e] Un puseu acut a fost definit ca o creștere cu cel puțin 25% a numărului total AN față de momentul inițial și o creștere cu cel puțin 2 a numărului total AN față de momentul inițial; datele reprezintă proporția de pacienți cu puseu acut în decurs de 12 săptămâni.
[f] Pacienții care au oprit tratamentul, indiferent de motiv, sau cărora li s-au administrat antibiotice sistemice pentru HS sau alte medicamente interzise până în săptămâna 12 sunt considerați non-respondenți sau cu puseu acut.

Răspuns clinic la populația IT globală
Criteriul final principal de evaluare (HiSCR50 în săptămâna 12) la populația IT globală a fost semnificativ statistic atât pentru studiul STOP-HS1, cât și pentru studiul STOP-HS2 și pentru ambele doze de povorcitinib (45 mg și 75 mg).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Povofortay la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul HS (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală a unei doze unice sau a mai multor doze, povorcitinibul este absorbit cu un T_{max} median de 2 până la 4 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 9 zile, cu o rată de acumulare între 2,2 până la 2,6 ori. Administrarea de povorcitinib în același timp cu o masă bogată în grăsimi nu a avut niciun efect relevant clinic asupra expunerilor la povorcitinib la un nivel al dozei de 45 mg sau 75 mg ($ASC_{0-\infty}$ a crescut cu 8%-14%, iar C_{max} cu 6%-13%). În studiile clinice, povorcitinibul a fost administrat fără a se ține cont de mese. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, parametrii farmacocinetici ai povorcitinibului au fost liniari în întregul interval de doze evaluate (6 mg-225 mg).

Concentrații de medicament la nivelul pielii
La subiecții sănătoși, după administrarea orală de povorcitinib 75 mg o dată pe zi, concentrațiile de medicament în țesuturile pielii și plasmă au fost similare timp de cel puțin 7 zile (168 ore) după ultima doză.

Distribuție

Povorcitinibul se leagă intens de proteinele plasmatice, cu o fracție nelegată *ex vivo* la om de 6,4%. Povorcitinibul are o distribuție limitată în celulele sanguine, cu un raport total de radioactivitate sânge-plasmă de 0,656-0,887. Povorcitinibul se leagă intens de proteinele cutanate, cu o fracție nelegată de 4,2% în omogenatul de piele umană (epidermă plus dermă) recoltat cu dermatomul. Pe baza analizei farmacocineticii populaționale, volumul aparent de distribuție estimat (Vd/F) a fost 285,9 l la pacienții cu HS.

Metabolizare

Rezultatele *in vitro* de fenotipare CYP și stabilire a profilului metaboliților au evidențiat că povorcitinibul a fost metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4, cu contribuții mai mici ale UGT1A4 și UGT1A3. Într-un studiu cu compuși marcați radioactiv la om, povorcitinibul nemodificat a reprezentat 69,3% din radioactivitatea totală în plasmă în timp ce singurul metabolit major (M12, produs al N-glucuronizării fracției dimetil pirazol) a reprezentat 25,9% din radioactivitatea circulantă totală. Activitatea farmacologică a povorcitinibului este atribuită moleculei mamă. Pentru povorcitinib nu au fost identificați metaboliți activi.

Eliminare

După administrarea unei doze unice pe cale orală de povorcitinib marcat radioactiv cu izotopul [^{14}C], radioactivitatea a fost excretată în principal în materiile fecale (59,2%) și o cantitate mai mică în urină (30,6%). Povorcitinibul nemodificat a fost compusul chimic analizat cel mai abundent detectat în produsele de excreție umane (7,1% în urină și 29,1% în materiile fecale) în timp ce metabolitul cel mai abundent (M3, produs de hidroxilare al fracției dimetil bipirazol) a reprezentat 12% din doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal mediu al povorcitinibului a variat între 27 și 35 ore.

Grupe speciale de pacienți

Greutate corporală, vârstă, sex și origine etnică
Greutatea corporală, vârsta, sexul, rasa și originea etnică nu au avut efecte semnificative clinic asupra expunerii la povorcitinib.

Insuficiență renală
C_{max} a povorcitinibului a fost cu 21% mai mică, iar ASC a fost cu 20% mai mare la subiecții cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară 15-29 ml/min/1,73 m^2) comparativ cu subiecții cu funcție renală normală, pentru care RFGe a fost calculată cu ajutorul formulei de

modificare a regimului alimentar în boala renală (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD). Aceste modificări ale expunerii nu sunt considerate relevante clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară 15-89 ml/min/1,73 m^2).

La subiecții cu BRST, C_{max} a povorcitinibului a fost cu 36%, respectiv 31% mai mică înainte, respectiv după dializă, iar ASC a fost cu 40%, respectiv 26% mai mică înainte, respectiv după dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Hemodializa nu a influențat parametrii farmacocinetici ai povorcitinibului. Aceste modificări ale expunerii nu sunt considerate relevante clinic și nu există motive de îngrijorare legate de siguranță pe baza expunerii plasmatice ușor mai scăzute.

Nu este necesară ajustarea dozei la subiecții cu BRST, inclusiv la cei supuși hemodializei.

Insuficiență hepatică
ASC și C_{max} plasmatice ale povorcitinibului (total sau nelegat) au fost similare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată și la subiecții sănătoși cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozei la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele A și B clasificarea Child-Pugh).

La subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C), C_{max} și ASC ale povorcitinibului nelegat au fost cu aproximativ 40%, respectiv 76% mai mari decât la subiecții cu funcție hepatică normală. Având în vedere expunerea la fracția nelegată, doza maximă recomandată la subiecții cu insuficiență hepatică severă este de 45 mg pe zi (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Toxicitate generală

În cadrul studiilor non-clinice de evaluare a toxicității după doze repetate, au fost observate efecte asupra sistemului imunitar și hematopoietic care au fost atribuite proprietăților farmacologice ale povorcitinibului (inhibarea JAK).

Au fost observate modificări microscopice tranzitorii și reversibile la nivel osos în cadrul unui studiu de evaluare a toxicității cu durata de o lună la șobolani Sprague-Dawley și în cadrul unui studiu cu durata de 3 luni la șobolani Long-Evans (ASC de 40 ori mai mare decât la om, la doza maximă recomandată la om [DMRO] de 75 mg) la o vârstă comparabilă cu adolescenții umani ≥ 12 ani; nu au fost observate modificări la nivel osos la doze similare în cadrul studiilor de evaluare a toxicității cu durata de 3 luni și 6 luni efectuate la șobolani (ASC de până la 42 ori mai mare decât la om la DMRO de 75 mg). Nu au fost observate modificări la nivel osos în cadrul studiilor de evaluare a toxicității după doze repetate efectuate la câini (comparabili cu adolescenții umani ≥ 12 ani; ASC de până la 9 ori mai mare decât la om la DMRO de 75 mg).

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

În studiile de fertilitate și dezvoltare embrionară timpurie, povorcitinibul nu a avut efecte asupra fertilității sau spermatogenezei la șobolanii masculi (expuneri de până la 37 ori mai mari decât ASC la om la DMRO de 75 mg). Povorcitinibul a determinat efecte adverse asupra fertilității la femele (scădere a indicelui de fertilitate, a numărului de corpi galbeni, a locurilor de implantare și creștere a pierderii pre-implantare și post-implantare). Aceste efecte au fost reversibile după încetarea tratamentului timp de 3 săptămâni. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la expuneri egale de până la 0,9 x ASC la om la DMRO de 75 mg.

În studiile de dezvoltare embrio-fetale, administrarea orală de povorcitinib la femele gestante de șobolan și iepure a dus la scăderea supraviețuirii embrio-fetale (pierdere post-implantare) și a greutate fetală redusă la ambele specii. La șobolan s-a observat o incidență crescută a unei variații scheletice frecvente (a 14-a pereche de coastesupranumerare). Nici la șobolani, nici la iepuri nu au fost observate malformații fetale asociate direct cu povorcitinibul. La iepuri s-a observat o incidență crescută a unei malformații frecvente de fond (omfalocel), care a fost considerată un efect secundar al greutății fetale. Povorcitinib nu a manifestat efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale la expuneri de până la 4,1 și respectiv 4,9 ori mai mari decât ASC la om la DMRO de 75 mg la șobolani și respectiv la iepuri.

Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, femele gestante de șobolan la care s-au administrat doze mari (expuneri de până la 16 x ASC la om la DMRO de 75 mg) au prezentat dovezi de distocie cu travaliu prelungit, în timp ce puii la această doză au prezentat greutăți corporale mai scăzute și supraviețuire postnatală mai scăzută. Utilizarea limitată a membrelor anterioare și posterioare, în concordanță cu constatările necropsiilor, cu defecte de rotație ale labelor și variații scheletice cu oase curbe sau deformate ale membrelor, a avut ca rezultat eutanasierea timpurie a puilor în ziua postnatală (ZPN) 21. Nu a fost observată toxicitate maternă sau asupra dezvoltării la expuneri de până la 0,6x ASC la om la DMRO de 75 mg. Expunerea la povorcitinib a fost confirmată la pui în perioada de lactație. Raportul mediu între concentrația plasmatică de povorcitinib la puii F1 și femelele F0 la 2 ore după administrarea dozei în ZPN 10 a variat de la 0,08 până la 0,2.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu (tip A)
Hipromeloză
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Povofortay 45 mg comprimate filmate

Hipromeloză (E464)
Copovidonă (E1208)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Trigliceride, lanț mediu
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Povofortay 75 mg comprimate filmate

Hipromeloză (E464)
Copovidonă (E1208)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (E1521)
Trigliceride, lanț mediu
Oxid roșu de fer (E172)
Albastru briliant FCF (E133)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PCTFE/aluminiu conținând 14 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 28 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Povofortay 45 mg comprimate filmate
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg comprimate filmate
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Povofortay în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului programului educațional, incluzând mijloace de comunicare în masă, modalități de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Obiectivul programului îl reprezintă creșterea gradului de conștientizare al medicilor și al pacienților cu privire la riscurile de herpes zoster și de alte infecții grave și cu germeni oportuniști, toxicitate embriofetală după expunerea în uter (risc asociat sarcinii), patologie malignă, cancer de piele non-melanom, MACE și TEV și la modul de gestionare a acestor riscuri.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Povofortay, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/aparținătorii care se anticipează să prescrie, să elibereze sau să utilizeze Povofortay au acces la sau primesc următorul pachetul educațional:

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:
• Rezumatul caracteristicilor produsului
• Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
• Cardul pacientului (CP)

Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:

- Formularea introductivă generală din ghidul pentru medic conține informații importante care sunt utile pentru discuția cu pacienții atunci când medicul prescrie povorcitinib. De asemenea, broșura oferă informații privind etapele care trebuie parcurse pentru a reduce riscul unui pacient în legătură cu aspectele cheie de siguranță ale povorcitinibului.
- Fraze privind indicațiile și dozele, furnizate pentru a sublinia la cine trebuie utilizat povorcitinibul.
- Formulări pentru profesioniștii din domeniul sănătății utilizate pentru a informa pacienții cu privire la importanța cardului pacientului.
- Utilizare la pacienți cu vârsta 65 ani și peste
    - Formulări pentru a sublinia riscurile la acești pacienți și utilizarea dozei de 45 mg.

- *Risc de toxicitate embriofetală după expunerea în uter*
    - Formulări care descriu faptul că datele provenite din utilizarea povorcitinibului la femeile gravide sunt limitate.
    - Detalii privind modul de reducere a riscului de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, pe baza următoarelor: povorcitinibul este contraindicat în timpul sarcinii, femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze metode contraceptive atât în timpul tratamentului, cât și timp de 4 săptămâni după ultima doză din tratamentul cu povorcitinib și faptul că pacientelor li se recomandă să își informeze imediat medicul în cazul în care consideră că ar putea fi gravide sau dacă se confirmă sarcina.

- *Risc de zona zoster*
    - Formulări privind riscul de zona zoster în timpul tratamentului cu povorcitinib.
    - Detalii care trebuie transmise pacienților cu privire la semnele/simptomele de infecție la care trebuie să fie atenți, astfel încât să poată consulta rapid un medic.

- *Risc de infecții grave și cu germeni oportuniști*
    - Formulări privind riscul de infecții în timpul tratamentului cu povorcitinib.
    - Descrierea faptului că povorcitinibul nu trebuie utilizat la pacienții cu infecții sistemice grave active.
    - Formulări privind riscul crescut de infecții grave la pacienții cu vârsta 65 ani și peste.
    - Detalii privind modul de reducere a riscului de infecție cu măsuri clinice specifice (ce parametri de laborator trebuie utilizați pentru inițierea administrării de povorcitinib, testele de screening pentru tuberculoză (TBC) și imunizarea pacienților conform ghidurilor locale, precum și întreruperea administrării de povorcitinib în cazul apariției unei infecții).
    - Formulări privind evitarea vaccinurilor cu virusuri vii înainte de tratamentul cu povorcitinib și în timpul acestuia.
    - Detalii care trebuie transmise pacienților cu privire la semnele/simptomele de infecție la care trebuie să fie atenți, astfel încât să poată consulta rapid un medic.

- *Risc de patologie malignă și de cancer de piele non-melanom*
    - Formulări care descriu faptul că la pacienții cu risc crescut de patologie malignă povorcitinibul trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de

tratament adecvate, cu exemple de categorii de pacienți care pot prezenta risc crescut.
    - Formulări pentru a sublinia recomandarea de utilizare a celei mai mici doze eficace (45 mg) la pacienții cu factori de risc.
    - Notă de reamintire cu privire la necesitatea examinării periodice a pielii pacienților.

- *Risc de MACE (evenimente adverse cardiovasculare majore)*
    - Formulări care descriu faptul că la pacienții cu risc crescut de MACE povorcitinibul trebuie utilizat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, cu exemple de categorii de pacienți care pot prezenta risc crescut.
    - Formulări pentru a sublinia recomandarea de utilizare a celei mai mici doze eficace (45 mg) la pacienții cu factori de risc.
    - Formulări pentru faptul că lipidele trebuie monitorizate și gestionate conform ghidurilor clinice.

- *Risc de tromboembolie venoasă*
    - Exemple ale factorilor de risc care pot predispune un pacient la risc crescut de eveniment de tromboembolism venos (TEV, incluzând TVP și EP) și la care este necesară prudență atunci când se utilizează povorcitinib.
    - Utilizarea măsurilor de precauție la pacienții cu risc crescut în timpul tratamentului cu povorcitinib.
    - Formulări pentru a sublinia recomandarea de utilizare a celei mai mici doze eficace (45 mg) la pacienții cu factori de risc.
    - Formulări pentru faptul că pacienții trebuie reevaluați periodic pentru identificarea modificărilor riscului de TEV.
    - Formulări privind necesitatea opririi administrării de povorcitinib, evaluării și tratamentului adecvat pentru TEV în cazul în care apar caracteristici clinice de tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară.

Pachetul informativ pentru pacient trebuie să conțină:
• Prospectul
• Cardul pacientului (CP)

Cardul pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:
- Date de contact ale medicului care a prescris Povofortay.
- Formulări pentru faptul că pacientul trebuie să aibă în permanență CP asupra sa și să îl prezinte medicilor implicați în asistența sa (adică alți medici decât cei care au prescris povorcitinib, medici din unitatea de primiri urgențe etc.).
- Formulări care descriu Povofortay (adică ce este și pentru ce se utilizează).
- Risc de infecții:
    - Descrierea semnelor/simptomelor de infecții la care trebuie să fie atent pacientul, astfel încât să se poată adresa medicului.
    - Formulări pentru a le atrage atenția pacienților și medicilor lor cu privire la riscul vaccinărilor cu virusuri vii, dacă acestea sunt administrate imediat înainte de tratamentul cu Povofortay și în timpul acestuia, cu exemple de vaccinuri cu virusuri vii.
- Risc de cheaguri de sânge la nivelul venelor sau al plămânilor:
    - Descrierea semnelor/simptomelor de cheaguri de sânge la nivelul venelor (tromboză venoasă profundă) sau al plămânilor (embolie pulmonară) la care trebuie să fie atent pacientul, astfel încât să se poată adresa imediat unui medic.
- Risc de boală cardiacă:
    - Descrierea semnelor/simptomelor de boală cardiacă la care trebuie să fie atent pacientul, astfel încât să se poată adresa medicului.
- Notă de reamintire pentru riscul de cancer. Referitor la nota de reamintire pentru riscul de cancer de piele, să își informeze medicul dacă observă orice excrescență nouă pe piele.

- Formulări care descriu modul de reducere a riscului de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă.
    - Povofortay este contraindicat în timpul sarcinii; femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive atât în timpul tratamentului, cât și timp de 4 săptămâni după încetarea administrării Povofortay și pacientelor trebuie să li se recomande să își informeze imediat medicul dacă consideră că ar putea fi gravide sau dacă se confirmă sarcina.
        - O notă de reamintire privind utilizarea metodelor contraceptive, faptul că Povofortay este contraindicat în timpul sarcinii și că trebuie să își informeze medicul dacă rămâne gravidă în timp ce ia Povofortay.
- Formulări care descriu necesitatea monitorizării de laborator.

ANEXA III

ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Povofortay 45 mg comprimate filmate
povorcitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține povorcitinib 45 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
Nu divizați, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatul.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2067/001 28 comprimate filmate
EU/1/26/2067/002 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

povofortay 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Povofortay 45 mg comprimate
povorcitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte (sub formă de logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Povofortay 75 mg comprimate filmate
povorcitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține povorcitinib 75 mg (sub formă de fosfat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
Nu divizați, nu zdrobiți și nu mestecați comprimatul.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2067/003 28 comprimate filmate
EU/1/26/2067/004 98 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

povofortay 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Povofortay 75 mg comprimate
povorcitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Incyte (sub formă de logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Povofortay 45 mg comprimate filmate
Povofortay 75 mg comprimate filmate
povorcitinib

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.
- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Povofortay și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Povofortay
3. Cum să luați Povofortay
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Povofortay
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Povofortay și pentru ce se utilizează

Ce este Povofortay
Povofortay conține substanța activă povorcitinib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai kinazei Janus care contribuie la reducerea inflamației.

Povofortay se utilizează pentru tratarea unei afecțiuni numită hidrosadenită supurativă, numită uneori și acnee inversă. Se utilizează la adulți a căror afecțiune nu s-a ameliorat suficient cu alte medicamente cunoscute sub denumirea de tratament anti-TNF sau care nu pot urma un tratament cu aceste medicamente.

Hidrosadenita supurativă este o afecțiune inflamatorie a pielii, de lungă durată, care cauzează leziuni dureroase, inclusiv:
- noduli (umflături)
- abcese (furuncule pline cu puroi)
- fistule (canale sub piele prin care noduli sau furuncule cu puroi se unesc unele cu altele) din care este posibil să se scurgă un lichid (eliminări), provocând un miros neplăcut sau mâncărime.

Aceasta afectează cel mai frecvent zone specifice ale pielii precum zona de sub sâni, axilele, partea interioară a coapselor, zona inghinală și fesele. În zonele afectate pot apărea cicatrice.

Substanța activă din Povofortay, povorcitinib, acționează reducând activitatea unei enzime (proteină) din corp numite „JAK1” (kinaza Janus 1), care este implicată în inflamație. Prin reducerea activității acestei enzime, povorcitinibul ajută la reducerea leziunilor și a durerii cauzate de hidrosadenita supurativă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Povofortay

Nu luați Povofortay
- dacă sunteți alergic la povorcitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți o infecție gravă activă, inclusiv tuberculoză.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții
Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte de a lua Povofortay dacă:
- aveți peste 65 ani. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste pot prezenta un risc crescut de infecții, probleme la inimă care include infarctul miocardic, și unele tipuri de cancer. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Povofortay este potrivit pentru dumneavoastră.
- aveți o infecție sau faceți des infecții. Spuneți medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome ale unei infecții, de exemplu febră, alte răni decât hidrosadenita supurativă obișnuită, vă simțiți mai obosit decât de obicei sau aveți probleme dentare. Povofortay poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor, poate agrava o infecție existentă sau poate crește posibilitatea să aveți o infecție nouă. Dacă aveți diabet zaharat sau aveți vârsta de 65 ani sau peste, posibilitatea de a face infecții este mai mare.
- aveți sau ați avut tuberculoză sau ați fost în contact apropiat cu o persoană care avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru tuberculoză înainte de a începe administrarea Povofortay și este posibil să repete testul în timpul tratamentului cu Povofortay. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o tuse persistentă sau febră, transpirații nocturne și scădere în greutate în timpul tratamentului cu Povofortay, deoarece acestea pot fi semne de tuberculoză.
- ați avut o infecție cu virus zoster (zona zoster), deoarece Povofortay poate duce la reapariția acesteia. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o erupție dureroasă pe piele cu vezicule deoarece acestea pot fi semne de zona zoster.
- aveți sau ați avut hepatita B sau C.
- ați fost recent vaccinat sau planificați o vaccinare. Aceasta deoarece anumite vaccinuri, cunoscute sub denumirea de vaccinuri cu virusuri vii, nu sunt recomandate în timpul utilizării Povofortay.
- aveți sau ați avut în trecut cancer, fumați sau ați fumat în trecut. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Povofortay este potrivit pentru dumneavoastră.
- La pacienții care iau Povofortay a fost observat cancerul de piele non-melanom. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să efectuați periodic examinări ale pielii în timp ce luați Povofortay. Dacă vă apar leziuni noi pe piele în timpul tratamentului sau după tratament sau dacă leziunile existente își schimbă aspectul, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- aveți sau ați avut probleme de inimă. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Povofortay este adecvat pentru dumneavoastră.
- ați avut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau din plămâni (embolie pulmonară) sau aveți un risc crescut de apariție a acestora (de exemplu: dacă ați avut o operație majoră recentă, utilizați contraceptive hormonale sau terapie de substituție hormonală sau dumneavoastră sau o rudă apropiată a dumneavoastră este diagnosticată cu o tulburare de coagulare a sângelui). Medicul vă va spune dacă Povofortay este adecvat pentru dumneavoastră. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă apare o umflătură pe picior sau pe braț, aveți o durere sau sensibilitate la picior sau o înroșire sau modificare de culoare pe picior sau pe braț, durere în piept sau durere în partea de sus a spatelui, aveți lipsă de aer sau dificultăți de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale unor cheaguri de sânge în vene.

Analize de sânge
Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte de tratamentul cu Povofortay sau în timpul acestuia și vă poate ajusta tratamentul dacă este necesar.

Copii și adolescenți
Nu administrați Povofortay la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Povofortay împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece unele medicamente pot reduce efectul bun al Povofortay sau pot crește riscul de apariție al reacțiilor adverse. Este foarte important să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:
- claritromicină, rifampicină sau eritromicină: medicamente pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol sau fluconazol: medicamente pentru tratarea infecțiilor fungice
- cenobamat, fenobarbital, fenitoină sau primidonă: medicamente pentru tratarea convulsiilor
- metamizol: medicament pentru tratarea durerii
- ciclosporină, imunomodulatoare biologice sau alți inhibitori sistemici ai kinazei Janus: medicamente care afectează sistemul imunitar

Sarcina, alăptarea și fertilitatea
Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția (controlul sarcinii) la femei
Dacă puteți să rămâneți gravidă, utilizați metode contraceptive eficace (pentru controlul sarcinii) în timpul tratamentului cu Povofortay și timp de cel puțin 4 săptămâni după ultima doză. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui în privința metodelor contraceptive adecvate.

Sarcina
Nu utilizați Povofortay dacă sunteți gravidă, deoarece îi poate vătăma copilul nenăscut. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați rămas gravidă în timpul tratamentului.

Alăptarea
Nu utilizați Povofortay în timpul alăptării deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern sau dacă sugarii alăptați sunt afectați.

Fertilitatea
Efectul povorcitinibului asupra fertilității la om nu a fost studiat. Studiile la animale sugerează că Povofortay poate cauza probleme temporare de fertilitate la femeile de vârstă fertilă. Acest efect dispare după oprirea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor
Nu este de așteptat ca Povofortay să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Povofortay conține sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Povofortay

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată
Doza recomandată de Povofortay este de 45 mg sau 75 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră va decide care este doza corectă pentru dumneavoastră, în funcție de afecțiune și de istoricul

dumneavoastră medical. Pe baza răspunsului dumneavoastră, medicul dumneavoastră poate recomanda alte ajustări ale dozei.

Înghițiți comprimatul întreg, cu sau fără alimente. Nu zdrobiți, nu tăiați și nu mestecați comprimatul.

Medicul dumneavoastră va decide cât timp trebuie să luați Povofortay.

Dacă afecțiunea dumneavoastră nu se ameliorează după 12 săptămâni de tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Povofortay decât trebuie
Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai curând posibil.

Dacă uitați să luați Povofortay
- Luați doza uitată imediat ce vă amintiți dacă doza următoare trebuie luată în 12 ore sau mai mult.
- Dacă doza următoare trebuie luată în mai puțin de 12 ore, omiteți doza uitată și luați doza următoare ca de obicei, la ora programată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați Povofortay
Nu încetați să luați Povofortay fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă opriți tratamentul, simptomele de hidrosadenită supurativă pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- infecții ale căilor respiratorii superioare (nas și gât)
- acnee

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- inflamație a foliculilor de păr (foliculită)
- infecție a tractului urinar
- nivel crescut de grăsimi în sânge (colesterol), evidențiat la analize de sânge
- durere de cap
- nivel crescut al creatinfosfokinazei (CPK) în sânge (o enzimă eliberată în sânge atunci când mușchiul este afectat)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- zona zoster (infecție cu virus herpetic; o erupție dureroasă pe piele, cu vezicule pe o parte a corpului)
- număr scăzut de celule albe în sânge prezente la analize de sânge
- număr scăzut de trombocite prezente la o analiză de sânge
- creșterea enzimelor hepatice prezente în analizele de sânge (creștere a valorilor ALT și AST)

Raportarea reacțiilor adverse
Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa

cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Povofortay

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Povofortay
Substanța activă este povorcitinib.

Povofortay 45 mg comprimate
- Fiecare comprimat conține fosfat de povorcitinib, echivalent cu povorcitinib 45 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A), hipromeloză și stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Povofortay conține sodiu”)
  - Filmul comprimatului: hipromeloză (E464), copovidonă (E1208), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), trigliceride, lanț mediu, oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172)

Povofortay 75 mg comprimate
- Fiecare comprimat conține fosfat de povorcitinib, echivalent cu povorcitinib 75 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A), hipromeloză, stearat de magneziu (vezi pct. 2 „Povofortay conține sodiu”)
  - Filmul comprimatului: hipromeloză (E464), copovidonă (E1208), dioxid de titan (E171), macrogol (E1521), trigliceride, lanț mediu, albastru briliant FCF (E133) și oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Povofortay și conținutul ambalajului
Comprimatele filmate Povofortay 45 mg sunt comprimate de culoare roz deschis până la roz, de formă ovală, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 8 mm, marcate cu „INCY” pe o față și cu „45” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate Povofortay 75 mg sunt comprimate de culoare mov deschis până la mov, de formă ovală, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 8 mm, marcate cu „INCY” pe o față și cu „75” pe cealaltă față.

Comprimatele sunt disponibile în blistere din PVC-PCTFE/aluminiu. Fiecare cutie conține 28 sau 98 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Olanda

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.