PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety
Povofortay 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 45 mg povorcitinibu (vo forme povorcitiníbium-fosfátu).

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 75 mg povorcitinibu (vo forme povorcitiníbium-fosfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety

Svetloružová až ružová, oválna tableta s rozmermi približne 16 mm x 8 mm, s vyrazeným označením „INCY“ na jednej strane a „45“ na druhej strane.

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety

Svetlofialová až fialová, oválna tableta s rozmermi približne 16 mm x 8 mm, s vyrazeným označením „INCY“ na jednej strane a „75“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Povofortay je indikovaný na liečbu aktívneho, stredne závažného až závažného ochorenia hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých s nedostatočnou odpoveďou, intoleranciou alebo kontraindikáciou anti-TNF liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a na ňu dohliadať lekár skúsený v diagnostike a liečbe ochorenia hidradenitis suppurativa.

Dávkovanie

Dávka je 45 mg alebo 75 mg jedenkrát denne na základe individuálnych charakteristík pacienta:
- dávka 45 mg jedenkrát denne sa odporúča u pacientov s vyšším rizikom venóznej trombembólie (VTE), závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (*Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) a vzniku malignity (pozri časť 4.4),
- dávka 75 mg jedenkrát denne môže byť vhodná u pacientov s vysokou záťažou ochorenia, ktorí nemajú zvýšené riziko VTE, MACE a vzniku malignity (pozri časť 4.4),
- dávka 75 mg jedenkrát denne môže byť vhodná aj u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku 45 mg jedenkrát denne,
- má sa použiť najnižšia účinná dávka potrebná na udržanie odpovede na liečbu.

U pacientov, u ktorých sa po 12 týždňoch liečby nepreukázal žiadny terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby. U pacientov s počiatočnou čiastočnou odpoveďou v 12. týždni môže následne dôjsť k zlepšeniu pri pokračovaní v liečbe.

Ak je indikovaná opakovaná liečba povorcitinibom, majú sa dodržiavať vyššie uvedené odporúčania týkajúce sa dávky a trvania liečby.

Začatie liečby
Liečba povorcitinibom sa nemá začať u pacientov s počtom trombocytov < 50×10^9/l, absolútnym počtom neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) < 1×10^3/mm^3 alebo hladinou hemoglobínu < 8 g/dl (pozri časť 4.4).

Laboratórne sledovanie

Odporúčania na laboratórne sledovanie a začatie alebo prerušenie liečby sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Laboratórne testy a odporúčania na sledovanie

Laboratórny test	**Opatrenie**	**Odporúčania na sledovanie**
Kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu (Hb) a absolútneho počtu neutrofilov (ANC)	Ak je počet trombocytov < 50×10^9/l, liečba sa má prerušiť. Liečba sa môže znovu začať, keď sa počet trombocytov vráti nad túto hodnotu.	Pred začatím liečby a následne podľa individuálnej liečby pacienta.
	Ak je hladina Hb < 8 g/dl, liečba sa má prerušiť. Liečba sa môže znovu začať, keď sa hladina Hb vráti nad túto hodnotu.	
	Ak je ANC < 1×10^3/mm^3, liečba sa má prerušiť. Liečba sa môže znovu začať, keď sa počet neutrofilov vráti nad túto hodnotu.	
Lipidy	Pacientov je potrebné sledovať podľa klinických usmernení pre hyperlipidémiu.	

Prerušenie liečby
Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia, liečba sa má prerušiť až do zvládnutia infekcie (pozri časť 4.4).

Na liečbu laboratórnych abnormalít môže byť potrebné prerušenie liečby, ako je opísané v tabuľke 1.

Vynechané dávky
Ak pacienti vynechajú dávku, majú byť poučení, aby ju užili čo najskôr, pokiaľ do nasledujúcej dávky nezostáva menej ako 12 hodín; v takom prípade už nemajú vynechanú dávku užiť. Následne majú pokračovať v užívaní v pravidelnom čase.

Interakcie
U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia silnými systémovými inhibítormi CYP3A4, je odporúčaná dávka 45 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie povorcitinibu s dlhodobým používaním silných systémových induktorov CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti
U pacientov vo veku 65 rokov a starších je odporúčaná dávka 45 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek, vrátane pacientov s konečným štádiom renálneho ochorenia (*End Stage Renal Disease*, ESRD), nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s miernou (Child-Pugh A) alebo stredne závažnou (Child-Pugh B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) je maximálna odporúčaná dávka 45 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Použitie povorcitinibu sa netýka detí vo veku do 12 rokov pri liečbe ochorenia hidradenitis suppurativa.

Bezpečnosť a účinnosť povorcitinibu u detí a dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez neho. Tablety sa majú prehltnúť celé a nemajú sa deliť, drviť ani žuť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Aktívne závažné systémové infekcie vrátane aktívnej tuberkulózy (TB) (pozri časť 4.4).
Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U nasledujúcich pacientov sa má povorcitinib používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba:
- pacienti vo veku 65 rokov a starší,
- pacienti s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari),
- pacienti s rizikovými faktormi pre vznik malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze).

Závažné infekcie

U pacientov liečených povorcitinibom boli hlásené infekcie, vrátane závažných infekcií (pozri časť 4.8).

Keďže frekvencia infekcií je vo všeobecnosti vyššia u starších pacientov a diabetickej populácie, pri liečbe starších pacientov a pacientov s diabetom je potrebná opatrnosť. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sa má povorcitinib používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba (pozri časť 4.2).

Liečba povorcitinibom sa nesmie začať u pacientov s aktívnou závažnou infekciou (pozri časť 4.3).

U nasledujúcich pacientov sa majú pred začatím liečby povorcitinibom zvážiť riziká a prínosy liečby:
- pacienti s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami,
- pacienti, ktorí boli vystavení tuberkulóze (TB),
- pacienti s anamnézou ťažkej alebo oportunistickej infekcie,
- pacienti, ktorí sa zdržiavali alebo cestovali v oblastiach s endemickým výskytom TB alebo endemických mykóz, alebo
- pacienti s existujúcimi ochoreniami, ktoré ich môžu predisponovať k infekciám.

Počas liečby povorcitinibom a po nej je potrebné u pacientov dôkladne sledovať rozvoj prejavov a príznakov infekcie. U pacienta, u ktorého sa počas liečby rozvinie nová infekcia, sa má bezodkladne vykonať kompletné diagnostické vyšetrenie a má sa začať vhodná antimikrobiálna liečba. Pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak nereaguje na štandardnú liečbu, liečba povorcitinibom sa má prerušiť. Liečba povorcitinibom sa môže opäť začať po zvládnutí infekcie.

Tuberkulóza
Pred začatím liečby povorcitinibom majú byť pacienti vyšetrení na TB. Povorcitinib sa nesmie podať pacientom s aktívnou TB (pozri časť 4.3). U pacientov s predtým neliečenou latentnou TB alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre infekciu TB sa má pred začatím liečby povorcitinibom zvážiť liečba TB. U pacientov je potrebné sledovať rozvoj prejavov a príznakov TB.

Reaktivácia vírusov
V klinických štúdiách bola hlásená reaktivácia vírusov, vrátane reaktivácie vírusu herpesu (napr. herpesu zoster) (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta rozvinie herpes zoster, má sa zvážiť prerušenie liečby až do ústupu epizódy.

Pred začatím liečby povorcitinibom a počas nej sa má podľa klinických usmernení vykonávať skríning a sledovanie reaktivácie vírusovej hepatitídy. Pacienti s preukázanou infekciou hepatitídy B alebo C boli vylúčení zo štúdií s povorcitinibom. Ak sa preukáže reaktivácia, je potrebná konzultácia s hepatológom.

Malignita

U pacientov liečených inhibítormi JAK, vrátane povorcitinibu, boli hlásené malignity.

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný perorálny inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bola pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) pozorovaná vyššia miera výskytu malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómovej rakoviny kože (*Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC).

U pacientov vo veku nad 65 rokov, pacientov, ktorí sú v súčasnosti alebo boli v minulosti dlhodobí fajčiari alebo pacientov s inými rizikovými faktormi pre vznik malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze) sa povorcitinib má používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.

Nemelanómová rakovina kože (NMSC)
U pacientov liečených povorcitinibom boli hlásené NMSC. U všetkých pacientov sa odporúča pravidelné vyšetrenie kože, predovšetkým u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku rakoviny kože.

Venózna trombembólia (VTE)

U pacientov užívajúcich povorcitinib boli hlásené prípady hlbokej žilovej trombózy (*Deep Venous Thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE).

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovala vyššia miera výskytu VTE vrátane DVT a PE závislá od dávky.

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo rizikovými faktormi pre vznik malignity (pozri tiež časť 4.4 „Závažné nežiaduce kardiovaskulárne príhody“ a „Malignita“) sa má povorcitinib používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.

U pacientov so známymi rizikovými faktormi VTE inými ako sú kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory pre vznik malignity, sa má povorcitinib používať opatrne. Medzi rizikové faktory VTE iné ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory pre vznik malignity patria predchádzajúca VTE, pacienti podstupujúci veľký chirurgický zákrok, imobilizácia, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo hormonálnej substitučnej liečby a vrodená porucha zrážanlivosti.

Počas liečby povorcitinibom sa má u pacientov pravidelne prehodnocovať riziko VTE.

Pacientov s prejavmi a príznakmi VTE je potrebné bezodkladne vyšetriť a u pacientov s podozrením na VTE sa má ukončiť liečba povorcitinibom nezávisle od dávky.

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne príhody (MACE)

U pacientov užívajúcich povorcitinib sa pozorovali prípady MACE.

Vo veľkej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bola pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovaná vyššia miera výskytu MACE.

Preto sa má u pacientov vo veku 65 rokov a starších, pacientov, ktorí sú v súčasnosti alebo boli v minulosti dlhodobí fajčiari alebo pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením v anamnéze alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi používať povorcitinib len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.

Hematologické abnormality

V klinických štúdiách s povorcitinibom boli hlásené počty trombocytov < 50×10^9/l, ANC < 1×10^3/mm^3 a hladina hemoglobínu < 8 g/dl. Liečba povorcitinibom sa nemá začať alebo sa má prerušiť u pacientov s počtom trombocytov < 50×10^9/l, ANC < 1×10^3/mm^3 alebo hladinou hemoglobínu < 8 g/dl (pozri časť 4.2). Pred začatím liečby a následne podľa individuálnej liečby pacienta sa má sledovať kompletný krvný obraz (pozri časť 4.2).

Lipidy

U pacientov liečených povorcitinibom bolo v porovnaní s placebom hlásené zvýšenie hodnôt lipidov v krvi závislé od dávky. Pacienti s abnormálnymi hodnotami lipidov sa majú naďalej sledovať a liečiť

podľa klinických usmernení (pozri časť 4.2). Vplyv zvýšených hodnôt lipidov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený.

Očkovanie

U pacientov užívajúcich povorcitinib nie sú k dispozícii údaje o odpovedi na očkovanie. Počas liečby alebo tesne pred jej začatím sa treba vyhnúť použitiu živých oslabených očkovacích látok. Pred začatím liečby týmto liekom sa odporúča, aby sa u pacientov aktualizovali všetky očkovania, vrátane preventívneho očkovania proti herpesu zoster v súlade s platnými očkovacími usmerneniami.

Použitie u pacientov vo veku 65 rokov a starších

Vzhľadom na zvýšené riziko MACE, vzniku malignít, závažných infekcií a úmrtnosti z akejkoľvek príčiny u pacientov vo veku 65 rokov a starších pozorované vo veľkej randomizovanej štúdii s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) sa má povorcitinib u týchto pacientov používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba.

Imunosupresíva

Kombinácia s biologickými imunomodulátormi, silnými imunosupresívami, ako je cyklosporín, alebo s inými inhibítormi Janusovej kinázy (JAK) sa neskúmala. Ich súbežné používanie s povorcitinibom sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko aditívnej imunosupresie.

Kombinácia so silnými induktormi CYP3A4

Súbežné podávanie povorcitinibu s dlhodobým používaním silných systémových induktorov CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Pomocné látky so známym účinkom

Sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti povorcitinibu

Povorcitinib sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4. Plazmatickú expozíciu povorcitinibu preto môžu ovplyvniť lieky, ktoré silne inhibujú alebo indukujú CYP3A4.

Súbežné podávanie so silnými systémovými inhibítormi CYP3A4
Expozícia povorcitinibu je zvýšená pri súbežnom podávaní so silnými systémovými inhibítormi CYP3A4 (ako je klaritromycín, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol a vorikonazol). V klinickej štúdii viedlo súbežné podávanie povorcitinibu s itrakonazolom k zvýšeniu hodnoty $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu o 83 % bez klinicky významného vplyvu na hodnotu C_{max} povorcitinibu. U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia silnými systémovými inhibítormi CYP3A4, je odporúčaná dávka 45 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Súbežné podávanie so stredne silnými systémovými inhibítormi CYP3A4
Expozícia povorcitinibu je zvýšená pri súbežnom podávaní so stredne silnými systémovými inhibítormi CYP3A4 (ako je erytromycín a flukonazol). Na základe fyziologicky podloženého farmakokinetického (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelovania sa predpokladá, že tieto inhibítory zvýšia hodnotu $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu bez klinicky významného vplyvu na hodnotu C_{max}. U pacientov užívajúcich stredne silné systémové inhibítory CYP3A4 nie je potrebná úprava dávky povorcitinibu.

Súbežné podávanie so silnými systémovými induktormi CYP3A4
Expozícia povorcitinibu je pri súbežnom podávaní so silnými systémovými induktormi CYP3A4 (ako je rifampicín a fenytoín) znížená, čo môže viesť k zníženiu terapeutického účinku povorcitinibu. V klinickej štúdii viedlo súbežné podávanie povorcitinibu s rifampicínom k približne 46 % zníženiu hodnoty C_{max} a 80 % zníženiu hodnoty $AUC_{0-\infty}$ povorcitinibu. Súbežné podávanie povorcitinibu s dlhodobým používaním silných systémových induktorov CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie so stredne silnými systémovými induktormi CYP3A4
Expozícia povorcitinibu môže byť pri súbežnom podávaní so stredne silnými systémovými induktormi CYP3A4 (ako je cenobamát, metamizol, fenobarbital a primidón) znížená, čo môže viesť k zníženiu terapeutického účinku povorcitinibu. Podľa PBPK modelu sa predpokladá, že súbežné podávanie povorcitinibu po podaní viacerých dávok efavirenzu (stredne silného induktora CYP3A4) vedie k približne 15 % zníženiu hodnoty C_{max} a 58 % zníženiu hodnoty AUC povorcitinibu. Ak sa povorcitinib podáva súbežne so stredne silnými systémovými induktormi CYP3A4, u pacientov je potrebné sledovať zmeny aktivity ochorenia.

Potenciál povorcitinibu ovplyvniť farmakokinetické vlastnosti iných liekov

Povorcitinib nespôsobil klinicky významné zmeny v expozícii perorálnym kontraceptívam (napr. levonorgestrel a etinylestradiol), substrátom efluxného transportéra BCRP (napr. rosuvastatín) ani renálnym transportérom OCT2/MATE1/MATE2-K (napr. metformín).

In vitro je povorcitinib inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podanie digoxínu (citlivého substrátu P-gp) s jednorazovou dávkou 75 mg povorcitinibu viedlo k približne 26 % zvýšeniu hodnoty AUC_{0-t} a 38 % zvýšeniu hodnoty C_{max} v porovnaní so samotným podaním digoxínu. Pri súbežnom používaní povorcitinibu s digoxínom je potrebná opatrnosť. Vplyv povorcitinibu na farmakokinetické vlastnosti iných substrátov P-gp sa nehodnotil. Je potrebná opatrnosť, pretože sa môžu zvýšiť hladiny substrátov P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako je dabigatran.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby povorcitinibom a najmenej 4 týždne po poslednej dávke používať účinnú antikoncepciu.

Povofortay sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití povorcitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Povofortay je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa povorcitinib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné údaje u zvierat naznačujú, že počas dojčenia môže dôjsť k expozícii povorcitinibu (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Povofortay je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Vplyv povorcitinibu na ľudskú fertilitu sa neskúmal. V štúdiách na potkanoch nemal povorcitinib žiadny vplyv na fertilitu u samcov, ale viedol k reverzibilným účinkom na samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Povofortay nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú infekcie horných dýchacích ciest (14,0 %) a akné (11,1 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie povorcitinibu sa zakladajú na skúsenostiach z klinických skúšaní (tabuľka 2). Frekvencia nežiaducich reakcií sa definuje použitím nasledujúceho pravidla: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	veľmi časté	infekcie horných dýchacích ciest[a]
	časté	folikulitída, infekcia močových ciest
	menej časté	herpes zoster[b]
Poruchy krvi a lymfatického systému	menej časté	neutropénia, trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperlipidémia[c]
Poruchy nervového systému	časté	bolesť hlavy
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	akné[d]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená kreatínfosfokináza v krvi
	menej časté	zvýšená alanínaminotransferáza > 3 × ULN[e], zvýšená aspartátaminotransferáza > 3 × ULN[e]

[a] Zahŕňa infekciu horných dýchacích ciest, vírusovú infekciu horných dýchacích ciest, nazofaryngitídu, infekciu dýchacích ciest a orofaryngeálnu bolesť.
[b] Zahŕňa herpes zoster a očný zoster. Pozri nižšie v odstavci „*Infekcie*“.
[c] Zahŕňa hyperlipidémiu, dyslipidémiu a hypercholesterolémiu.
[d] Zahŕňa akné, akneiformnú dermatitídu a cystické akné.
[e] Zahŕňa zmeny zaznamenané počas laboratórneho sledovania, ULN (*Upper Limit of Normal*) – horná hranica normy.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov boli infekcie hlásené u 28,2 % pacientov liečených povorcitinibom 45 mg, u 35 % pacientov liečených povorcitinibom 75 mg a u 24,9 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Väčšina infekcií bola nezávažná, s miernou až strednou intenzitou a neviedla k ukončeniu liečby povorcitinibom. Výskyt pacientov, u ktorých boli hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s infekciami, bol v skupinách s dávkou 45 mg a 75 mg v porovnaní s placebom nasledovný: infekcie horných dýchacích ciest (13,3 % a 14,7 % oproti 10,1 %), folikulitída (1,2 % a 3,7 % oproti 1 %), infekcia močových ciest (3,4 % a 2,2 % oproti 1,5 %) a herpes zoster (0,5 % a 0,7 % oproti 0 %). Počas celého obdobia liečby trvajúceho až 54 týždňov boli infekcie hlásené u 49,2 % pacientov (65,2 prípadov na 100 pacientorokov) liečených povorcitinibom 45 mg a u 55,1 % pacientov (71,9 prípadov na 100 pacientorokov) liečených povorcitinibom 75 mg.

V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) zahŕňala väčšina prípadov herpes zoster jeden dermatóm a išlo o nezávažné prípady s miernou až strednou intenzitou, ktoré neviedli k ukončeniu liečby povorcitinibom. Počas obdobia do 12 týždňov bola miera výskytu herpesu zoster

u pacientov liečených povorcitinibom 45 mg 2,2 na 100 pacientorokov, u pacientov liečených 75 mg 3,3 na 100 pacientorokov a u pacientov, ktorým bolo podávané placebo, 0 prípadov na 100 pacientorokov. Počas celého obdobia liečby trvajúceho do 54 týždňov bola miera výskytu herpesu zoster u pacientov liečených povorcitinibom 45 mg 2,5 na 100 pacientorokov a u pacientov liečených 75 mg 2,6 na 100 pacientorokov.

V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov bola miera výskytu závažných infekcií 0 prípadov na 100 pacientorokov u pacientov liečených povorcitinibom 45 mg, 2,2 na 100 pacientorokov u pacientov liečených 75 mg a 6,6 na 100 pacientorokov u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Počas celého obdobia liečby trvajúceho do 54 týždňov bola miera výskytu závažných infekcií u pacientov liečených povorcitinibom 45 mg 1,1 na 100 pacientorokov a u pacientov liečených 75 mg 2,6 na 100 pacientorokov.

Zvýšenie CPK
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov boli zvýšenia kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi hlásené u 3,2 % pacientov liečených povorcitinibom 45 mg, u 2,7 % pacientov liečených povorcitinibom 75 mg a u 0,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Väčšina zvýšení bola prechodná a žiadne neviedlo k ukončeniu liečby.

Zvýšenie hladín lipidov
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov sa v porovnaní s placebom vyskytlo zvýšenie hladín cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-c), celkového cholesterolu a cholesterolu s lipoproteínmi s vysokou hustotou (HDL-c) v závislosti od dávky. Zvýšenie sa pozorovalo do 6 týždňov a následne zostalo stabilné až do 54. týždňa. U pacientov liečených povorcitinibom sa v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo, nepozorovala významná zmena pomeru HDL/LDL ani hladín triglyceridov. Príhody súvisiace s hyperlipidémiou sa vyskytli u 2,7 % pacientov vystavených 45 mg povorcitinibu, u 2,0 % pacientov vystavených 75 mg povorcitinibu a u 2,2 % pacientov vystavených placebu, a žiadna z nich neviedla k ukončeniu liečby (pozri časť 4.4).

Neutropénia
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov bola neutropénia hlásená u 0,2 % pacientov liečených povorcitinibom 75 mg a u 0,0 % pacientov liečených povorcitinibom 45 mg alebo dostávajúcich placebo. Zmeny počtu neutrofilov závislé od dávky boli prechodné a pozorovali sa do 3 týždňov, po ktorých sa počet neutrofilov napriek pokračujúcej liečbe opäť vrátil k východiskovým hodnotám. Nepozorovala sa jasná súvislosť medzi neutropéniou a výskytom závažných infekcií.

Trombocytopénia
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov bola trombocytopénia hlásená u 1,0 % pacientov liečených povorcitinibom 75 mg a u 0,0 % pacientov liečených 45 mg alebo dostávajúcich placebo. Zmeny počtu trombocytov závislé od dávky boli prechodné a pozorovali sa do 3 týždňov, po ktorých sa počet trombocytov napriek pokračujúcej liečbe opäť vrátil k východiskovým hodnotám.

Zvýšené transaminázy
V placebom kontrolovaných štúdiách (STOP-HS1 a STOP-HS2) trvajúcich do 12 týždňov sa príhody zvýšených hodnôt ALT (> 3 × ULN) vyskytli u 0,7 % pacientov liečených 75 mg, u 0,2 % pacientov liečených 45 mg a u 0,0 % pacientov dostávajúcich placebo. Zvýšené hodnoty AST (> 3 × ULN) sa vyskytli u 0,5 % pacientov liečených 75 mg alebo 45 mg a u 0,2 % pacientov dostávajúcich placebo. Väčšina zvýšení bola prechodná.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Povorcitinib sa v klinických štúdiách podával ako jednorazová perorálna dávka až do 450 mg jedenkrát denne (6-násobok odporúčanej dávky pre ľudí 75 mg jedenkrát denne) a ako viacnásobná perorálna dávka až do 120 mg jedenkrát denne počas 10 dní. Nežiaduce reakcie boli porovnateľné s reakciami pozorovanými pri nižších dávkach a nezistili sa žiadne špecifické toxicity. Farmakokinetické údaje u zdravých dospelých účastníkov naznačujú, že viac ako 90 % podanej dávky až do 450 mg sa pravdepodobne vylúči do 5 dní.

V prípade predávkovania sa odporúča u pacienta sledovať akékoľvek prejavy a príznaky nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) a ihneď začať vhodnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory Janusovej kinázy (JAK), ATC kód: zatiaľ nepridelený

Mechanizmus účinku

Povorcitinib je inhibítor Janusovej kinázy (JAK) 1. JAK1 patrí do skupiny intracelulárnych enzýmov JAK, do ktorej patria aj JAK2, JAK3 a tyrozínkináza 2 (TYK2). JAK prenášajú signály vznikajúce interakciami cytokínových receptorov alebo receptorov rastových faktorov na bunkovej membráne. V rámci signálnej dráhy JAK fosforyluje a aktivuje prenášače signálov a aktivátory transkripcie (*Signal Transducers and Activators of Transcription*, STAT), ktoré regulujú génovú expresiu. To v závislosti od konkrétnych izoforiem JAK, ktoré sa na procese podieľajú, ovplyvňuje bunkové procesy súvisiace s funkciou imunitných buniek a hematopoézou. Povorcitinib moduluje signálnu dráhu JAK1, čím zabraňuje fosforylácii a aktivácii súvisiacich STAT.
Inhibíciou aktivácie imunitných buniek cytokínmi závislými na JAK1 (ako sú IL-6, IL-2 a IL-22) povorcitinib zmierňuje kožný a systémový zápal súvisiaci s ochorením hidradenitis suppurativa.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6
U zdravých dobrovoľníkov viedlo perorálne podávanie povorcitinibu k dávkovo závislej inhibícii pSTAT3 indukovanej IL-6, čo je farmakodynamický marker signalizácie JAK1. Maximálna inhibícia sa pozorovala 1 až 6 hodín po podaní.

Vysoko citlivý C-reaktívny protein (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)
Pri povorcitinibe sa už pri prvej návšteve v rámci štúdie (v 3. týždni) pozorovalo zníženie sérových hladín hsCRP, zápalového markera primárne indukovaného signalizáciou IL-6 prostredníctvom dráhy JAK1, oproti východiskovým hodnotám.

Elektrofyziológia srdca
Potenciál povorcitinibu predlžovať interval QT sa hodnotil u zdravých osôb, ktoré dostali jednorazovú dávku 450 mg povorcitinibu v dôkladnej QT štúdii kontrolovanej placebom a pozitívnou kontrolou. Nepozoroval sa klinicky významný vplyv na interval QTc.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť povorcitinibu sa hodnotili u 1 227 dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou hidradenitis suppurativa (HS) v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy 3, STOP-HS1 a STOP-HS2. Pacienti mali diagnostikovanú HS (Hurleyho štádium II alebo III) trvajúcu najmenej 3 mesiace a vo východiskovom stave museli mať najmenej 5 zápalových lézií (t. j. počet abscesov plus zápalových nodulov)

postihujúcich najmenej 2 anatomické oblasti. Pacienti mali v anamnéze nedostatočnú odpoveď na 3-mesačnú alebo dlhšiu liečbu 1 alebo viacerými konvenčnými systémovými liečbami HS (perorálne antibiotikum alebo biologický liek), preukazovali intoleranciu voči konvenčnej systémovej liečbe HS alebo u nich bola takáto liečba kontraindikovaná. Všetci pacienti boli predtým liečení systémovou liečbou, pričom 96 % z nich dostávalo predchádzajúcu liečbu perorálnymi antibiotikami a 37 % predchádzajúcu biologickú liečbu (predovšetkým adalimumabom). Celkovo 330 pacientov tvorilo združenú populáciu po liečbe anti-TNF, definovanú ako pacienti s anamnézou nedostatočnej odpovede na 3-mesačnú alebo dlhšiu liečbu 1 alebo viacerými anti-TNF biologickými liekmi na liečbu HS alebo preukázanou intoleranciou voči anti-TNF biologickému lieku na liečbu HS alebo jeho kontraindikáciou.

V štúdiách STOP-HS1 a STOP-HS2 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1:1 na liečbu povorcitinibom 45 mg jedenkrát denne, povorcitinibom 75 mg jedenkrát denne počas 54 týždňov alebo podávanie placeba jedenkrát denne do 12. týždňa, po ktorom nasledovala liečba povorcitinibom 45 mg jedenkrát denne alebo povorcitinibom 75 mg jedenkrát denne do 54. týždňa. Na vyhodnotenie použitia povorcitinibu ako monoterapie nebolo počas placebom kontrolovaného obdobia povolené súbežné používanie systémových antibiotík na liečbu HS, s výnimkou záchrannej liečby (čo sa považovalo za pacientov bez odpovede).

Primárny koncový ukazovateľ v oboch štúdiách bol podiel pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď pri hidradenitis suppurativa 50 (*Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* 50, HiSCR50) v 12. týždni, t. j. najmenej 50 % zníženie celkového počtu abscesov a zápalových nodulov bez zvýšenia počtu abscesov alebo drenážnych kanálikov v porovnaní s východiskovým stavom. Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov, ktorí dosiahli HiSCR75 v 12. týždni, podiel pacientov, ktorí dosiahli v 12. týždni skóre bolesti kože NRS30 u pacientov s východiskovým skóre bolesti kože podľa numerickej hodnotiacej škály (*Numerical Rating Scale*, NRS) ≥ 3, a podiel pacientov so vzplanutím ochorenia do 12. týždňa.

Vopred plánované analýzy priniesli údaje o uvedenej populácii po liečbe anti-TNF. V štúdii STOP-HS1 sa hodnotilo 608 pacientov a v štúdii STOP-HS2 619 pacientov, z ktorých 154 (25,3 %) a 176 (28,4 %) predstavovalo populáciu po liečbe anti-TNF, v uvedenom poradí. Východiskové charakteristiky tejto skupiny boli v oboch štúdiách konzistentné a odzrkadľovali populáciu pacientov so stredne závažnou až závažnou HS. V združenej populácii po liečbe anti-TNF bol najčastejšie používaný predchádzajúci biologický liek adalimumab a 87,6 % pacientov dostávalo predchádzajúcu liečbu perorálnym antibiotikom. Priemerné trvanie ochorenia u pacientov bolo 12,3 roka. Podiel pacientov s Hurleyho štádiom II bol 52 % (48,7 % v štúdii STOP-HS1 a 55,1 % v štúdii STOP-HS2) a s Hurleyho štádiom III bol 48 % (51,3 % v štúdii STOP-HS1 a 44,9 % v štúdii STOP-HS2). Priemerný počet abscesov a zápalových nodulov (*Abscess and inflammatory Nodule*, AN) bol 14,4 a priemerný počet drenážnych kanálikov bol 3,7. Priemerné skóre NRS bolesti kože bolo 6,0. 63 % pacientov boli ženy a priemerný vek všetkých pacientov bol 38,6 roka. 73 % pacientov bolo belochov a 14 % bolo černochov alebo Afroameričanov. Väčšina pacientov boli súčasní (45,5 %) alebo bývalí (17,9 %) fajčiari a mali BMI ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Klinická odpoveď v populácii po liečbe anti-TNF
Liečba povorcitinibom viedla v 12. týždni v porovnaní s placebom k zlepšeniu aktivity ochorenia (tabuľka 3). V združenej populácii po liečbe anti-TNF bol podiel pacientov, ktorí v 12. týždni dosiahli HiSCR50, vyšší v skupinách liečených povorcitinibom 45 mg a 75 mg v porovnaní so skupinou s placebom (tabuľka 3). Klinické odpovede sa udržali do 54. týždňa..

Tabuľka 3: Odpoveď v štúdiách STOP-HS1 a STOP-HS2 v 12. týždni (populácia ITT po anti-TNF liečbe)

	Združené údaje (STOP-HS1 a STOP-HS2)		
	Placebo jedenkrát denne (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg jedenkrát denne (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg jedenkrát denne (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Rozdiel v miere odpovede (95 % IS)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Rozdiel v miere odpovede (95 % IS)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Skóre bolesti kože NRS30[d,f], n (%) Rozdiel v miere odpovede (95 % IS)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (-3,6; 19,9)
Vzplanutie[e,f], n (%) Rozdiel v miere odpovede (95 % IS)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) -15,4 (-28,0; -2,8)	26 (22,8) -18,9 (-31,4; -6,3)

[a] HiSCR50 bola definovaná ako najmenej 50 % zníženie počtu AN oproti východiskovému stavu, bez zvýšenia počtu abscesov alebo drenážnych kanálikov.
[b] Nominálne 95 % intervaly spoľahlivosti.
[c] HiSCR75 bola definovaná ako najmenej 75 % zníženie počtu AN oproti východiskovému stavu bez zvýšenia počtu abscesov alebo drenážnych kanálikov.
[d] Koncové ukazovatele bolesti kože sa hodnotili u pacientov štúdie s východiskovým skóre bolesti kože NRS ≥ 3. Skóre bolesti kože NRS30 bolo definované ako najmenej 30 % zníženie a zároveň najmenej 1-bodové zníženie skóre NRS bolesti kože oproti východiskovej hodnote. Pre združené štúdie STOP-HS1 a STOP-HS2: N = 80 pre placebo, N = 102 pre povorcitinib 45 mg jedenkrát denne a N = 100 pre povorcitinib 75 mg jedenkrát denne.
[e] Vzplanutie bolo definované ako najmenej 25 % zvýšenie celkového AN oproti východiskovej hodnote a zvýšenie celkového AN oproti východiskovej hodnote najmenej o 2. Údaje predstavujú podiel pacientov so vzplanutím v priebehu 12 týždňov.
[f] Pacienti, ktorí z akéhokoľvek dôvodu prerušili liečbu alebo dostali systémové antibiotiká na liečbu HS alebo iné nepovolené lieky do 12. týždňa, sa považovali za pacientov bez odpovede na liečbu alebo za pacientov so vzplanutím.

Klinická odpoveď v celkovej populácii ITT
Primárny koncový ukazovateľ (HiSCR50 v 12. týždni) bol v celkovej populácii ITT štatisticky významný v oboch štúdiách STOP-HS1 aj STOP-HS2 a pre obe dávky povorcitinibu (45 mg a 75 mg).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Povofortay v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe HS (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky alebo viacnásobných dávok sa povorcitinib absorbuje s mediánom hodnoty T_{max} 2 až 4 hodiny. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosahujú do 9 dní s 2,2- až 2,6-násobným pomerom akumulácie. Súbežné podávanie povorcitinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemalo klinicky významný vplyv na expozíciu povorcitinibu pri dávke 45 mg alebo 75 mg (zvýšenie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ o 8 % až 14 % a hodnoty C_{max} o 6 až 13 %). V klinických skúšaniach sa povorcitinib podával bez ohľadu na jedlo. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli v hodnotenom rozsahu dávok (6 mg až 225 mg) farmakokinetické vlastnosti povorcitinibu lineárne.

Koncentrácie lieku v koži
U zdravých osôb boli po perorálnom podávaní povorcitinibu 75 mg jedenkrát denne koncentrácie lieku v kožnom tkanive a plazme podobné počas najmenej 7 dní (168 hodín) po poslednej dávke.

Distribúcia

Povorcitinib sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, pričom podiel nenaviazanej frakcie stanovený *ex vivo* v ľudskej plazme bol 6,4 %. Povorcitinib sa do krviniek distribuuje v obmedzenej miere, pričom pomer celkovej rádioaktivity v krvi k plazme bol 0,656 až 0,887. Povorcitinib sa vo vysokej miere viaže na proteíny kože, pričom podiel nenaviazanej frakcie v homogenáte ľudskej kože získanom dermatómom (epiderma a derma) bol 4,2 %. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol odhadovaný zdanlivý distribučný objem (Vd/F) u pacientov s HS 285,9 l.

Biotransformácia

Výsledky *in vitro* fenotypizácie CYP a profilovania metabolitov ukázali, že povorcitinib sa metabolizuje najmä prostredníctvom CYP3A4, s menším podielom UGT1A4 a UGT1A3. V štúdii s rádioaktívne označeným liekom u ľudí predstavoval nezmenený povorcitinib 69,3 % celkovej rádioaktivity v plazme, zatiaľ čo jediný hlavný metabolit (M12, produkt N-glukuronidácie dimetylpyrazolovej skupiny) predstavoval 25,9 % celkovej cirkulujúcej rádioaktivity. Farmakologická aktivita povorcitinibu sa pripisuje materskej molekule. Pri povorcitinibe neboli identifikované žiadne aktívne metabolity.

Eliminácia

Po jednorazovom perorálnom podaní [^{14}C]-povorcitinibu sa rádioaktivita vylúčila najmä stolicou (59,2 %) a v menšom množstve močom (30,6 %). Nezmenený povorcitinib bol najviac zastúpený analyt detegovaný v ľudských exkrétoch (7,1 % v moči a 29,1 % v stolici), zatiaľ čo najviac zastúpený metabolit (M3, produkt hydroxylácie dimetylbipyrazolovej skupiny) predstavoval 12 % podanej dávky. Priemerný terminálny eliminačný polčas povorcitinibu bol 27 až 35 hodín.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť, vek, pohlavie a etnická príslušnosť
Telesná hmotnosť, vek, pohlavie, rasa ani etnická príslušnosť nemali klinicky významný vplyv na expozíciu povorcitinibu.

Porucha funkcie obličiek
Hodnota C_{max} povorcitinibu bola u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 15 až 29 ml/min/1,73 m^2) o 21 % nižšia, zatiaľ čo hodnota AUC bola o 20 % vyššia v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek, pričom hodnota eGFR sa vypočítala podľa vzorca MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD). Tieto zmeny v expozícii sa nepovažujú za klinicky významné. U osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie 15 až 89 ml/min/1,73 m^2) nie je potrebná úprava dávky.

U osôb s ESRD bola hodnota C_{max} povorcitinibu pred hemodialýzou a po nej o 36 % a 31 % nižšia a hodnota AUC bola nižšia o 40 % a 26 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Hemodialýza nemala vplyv na farmakokinetické vlastnosti povorcitinibu. Uvedené zmeny expozície sa nepovažujú za klinicky významné a vzhľadom na mierne nižšiu plazmatickú expozíciu neexistuje žiadne bezpečnostné riziko.

U osôb s ESRD vrátane tých, ktorí podstupujú hemodialýzu, nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene
Plazmatické hodnoty AUC a C_{max} povorcitinibu (celkového alebo nenaviazaného) boli u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene podobné ako u zdravých osôb s normálnou funkciou

pečene. U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) nie je potrebná úprava dávky.

U osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) boli hodnoty C_{max} a AUC nenaviazaného povorcitinibu vyššie približne o 40 % a 76 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene. Vzhľadom na zvýšenú expozíciu nenaviazanému povorcitinibu je u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene maximálna odporúčaná dávka 45 mg denne (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko.

Celková toxicita

V predklinických štúdiách toxicity po opakovanom podávaní sa pozorovali účinky na imunitný a hematopoetický systém, ktoré sa pripisovali farmakologickým vlastnostiam (inhibícia JAK) povorcitinibu.

V 1-mesačnej štúdii toxicity na potkanoch kmeňa Sprague-Dawley a v 3-mesačnej štúdii na potkanoch kmeňa Long-Evans [pri expozícii zodpovedajúcej 40-násobku hodnoty AUC u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) 75 mg] vo veku porovnateľnom s dospievajúcimi ľuďmi vo veku ≥ 12 rokov sa pozorovali prechodné a reverzibilné mikroskopické nálezy v kostiach. Pri podobných dávkach sa v 3- a 6-mesačných štúdiách toxicity na potkanoch (až do 42-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg) nepozorovali žiadne nálezy v kostiach. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na psoch (vek porovnateľný s dospievajúcimi ľuďmi vo veku ≥ 12 rokov a dávka až do 9-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg) sa nepozorovali žiadne nálezy v kostiach.

Reprodukčná a vývinová toxicita

V štúdiách fertility a skorého embryonálneho vývinu nemal povorcitinib žiadny vplyv na fertilitu ani spermatogenézu u samcov potkanov (expozície až do 37-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg). Povorcitinib mal nežiaduce účinky na fertilitu samíc (nižší index fertility, nižší počet žltých teliesok a implantačných miest a zvýšené preimplantačné a postimplantačné straty). Tieto účinky ustúpili po ukončení liečby po 3 týždňoch. Pri expozícii zodpovedajúcej 0,9-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg sa nepozoroval žiadny vplyv na fertilitu.

V štúdiách embryofetálneho vývinu viedlo perorálne podávanie povorcitinibu gravidným potkanom a králikom k zníženému embryofetálnemu prežívaniu (postimplantačné straty) a k zníženej hmotnosti plodov u oboch druhov. U potkanov sa zaznamenala zvýšená incidencia bežnej skeletálnej variácie (rudimentárne 14. rebrá). U potkanov ani králikov neboli pozorované žiadne malformácie plodov priamo súvisiace s povorcitinibom. U králikov bola pozorovaná zvýšená incidencia bežnej základnej malformácie (omfalokéla), ktorá sa považovala za sekundárny dôsledok účinkov na hmotnosť plodov. Povorcitinib nepreukazoval žiadne nežiaduce účinky na embryofetálny vývin pri až 4,1-násobku a 4,9-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg u potkanov a králikov, v uvedenom poradí.

V štúdii prenatálneho a postnatálneho vývinu bola u gravidných potkanov pri vysokej dávke (expozícia zodpovedajúca 16-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg) preukázaná dystokia s predĺženým pôrodom, zatiaľ čo u mláďat bola pri tejto dávke preukázaná nižšia telesná hmotnosť a nižšie postnatálne prežívanie. Obmedzené používanie predných a zadných končatín konzistentné s nálezmi pri nekropsii zahŕňajúcimi malrotované labky a skeletálne zmeny v podobe ohnutých alebo deformovaných kostí končatín viedlo k predčasnému usmrteniu mláďat na 21. postnatálny deň (PND 21). Pri expozícii zodpovedajúcej 0,6-násobku hodnoty AUC u ľudí pri MRHD 75 mg sa nepozorovala žiadna toxicita pre matku ani vývinová toxicita. Počas obdobia laktácie bola potvrdená

expozícia povorcitinibu u mláďat. Priemerný pomer koncentrácie povorcitinibu v plazme mláďat F1 k samiciam F0 2 hodiny po podaní dávky na PND 10 bol v rozsahu 0,08 až 0,2.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza
Sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
Hypromelóza
Stearát horečnatý

Filmový obal

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety

Hypromelóza (E 464)
Kopovidón (E 1208)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
Červený oxid železitý (E 172)
Žltý oxid železitý (E 172)

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety

Hypromelóza (E 464)
Kopovidón (E 1208)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol (E 1521)
Triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom
Červený oxid železitý (E 172)
Brilantná modrá FCF (E 133)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC-PCTFE/hliníkový blister obsahujúci 14 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje 28 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Povofortay na trh v jednotlivých členských štátoch sa musí držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným vnútroštátnym kompetentným orgánom o obsahu a formáte vzdelávacieho programu vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ďalších aspektov programu.

Cieľom programu je zvýšiť povedomie zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách herpesu zoster a iných závažných a oportunistických infekcií, embryofetálnej toxicity po expozícii *in utero* (riziko počas gravidity), malignít, nemelanómovej rakoviny kože, MACE a VTE a o spôsobe manažmentu týchto rizík.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii má zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa Povofortay uvádza na trh, mali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú Povofortay predpisovať, vydávať alebo používať, prístup k nasledujúcemu vzdelávaciemu balíku, prípadne aby im bol tento balík poskytnutý:

Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať:
• Súhrn charakteristických vlastností lieku
• Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
• Kartu pacienta

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Všeobecné úvodné informácie o tom, že príručka pre zdravotníckych pracovníkov obsahuje dôležité informácie, ktoré majú pomôcť pri rozhovore s pacientmi pri predpisovaní povorcitinibu. Príručka má informovať aj o opatreniach, ktoré sa môžu prijať na zníženie rizika u pacienta v súvislosti s kľúčovými bezpečnostnými aspektmi povorcitinibu.
- Informácie o indikácii a dávkovaní s cieľom zdôrazniť, u ktorých pacientov sa má povorcitinib používať.
- Informácie pre zdravotníckych pracovníkov o potrebe informovať pacientov o dôležitosti karty pacienta.
- Použitie u pacientov vo veku 65 rokov a starších
    - Informácie zdôrazňujúce riziká u týchto pacientov a potrebu použitia dávky 45 mg.

- *Riziko embryofetálnej toxicity po expozícii in utero*
    - Informácie uvádzajúce, že údaje o používaní povorcitinibu u gravidných žien sú obmedzené.
    - Podrobné informácie o tom, ako znížiť riziko expozície počas gravidity u žien vo fertilnom veku na základe nasledujúcich informácií: povorcitinib je kontraindikovaný počas gravidity, ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a 4 týždne po poslednej dávke povorcitinibu a pacientkam sa má odporučiť, aby okamžite informovali lekára, ak si myslia, že môžu byť tehotné, alebo ak sa tehotenstvo potvrdí.

- *Riziko herpesu zoster*
    - Informácie o riziku herpesu zoster počas liečby povorcitinibom.
    - Podrobné informácie o prejavoch/príznakoch infekcie, na ktoré si má pacient dávať pozor a pri ktorých má okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

- *Riziko závažných a oportunistických infekcií*
    - Informácie o riziku infekcií počas liečby povorcitinibom.
    - Informácie o tom, že povorcitinib sa nesmie používať u pacientov s aktívnymi závažnými systémovými infekciami.
    - Informácie o zvýšenom riziku závažných infekcií u pacientov vo veku 65 rokov a starších.
    - Podrobné informácie o tom, ako znížiť riziko infekcie prostredníctvom špecifických klinických opatrení (aké laboratórne parametre sú potrebné na začatie liečby povorcitinibom, skríning tuberkulózy (TB) a očkovanie pacientov podľa miestnych usmernení a prerušenie liečby povorcitinibom v prípade rozvoja infekcie).
    - Informácie o tom, že pred liečbou povorcitinibom a počas nej je potrebné sa vyhnúť živým očkovacím látkam.
    - Podrobné informácie o prejavoch/príznakoch infekcie, na ktoré si má pacient dávať pozor a pri ktorých má okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

- *Riziko vzniku malignít a nemelanómovej rakoviny kože*
    - Informácie uvádzajúce, že u pacientov s vysokým rizikom vzniku malignity sa povorcitinib má používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba, vrátane príkladov pacientov, u ktorých môže existovať vysoké riziko.
    - Informácie zdôrazňujúce odporúčanie používať u pacientov s rizikovými faktormi najnižšiu účinnú dávku (45 mg).
    - Pripomenutie potreby pravidelných vyšetrení kože u pacientov.

- *Riziko MACE (závažné nežiaduce kardiovaskulárne príhody)*
    - Informácie o tom, že u pacientov s vysokým rizikom MACE sa má povorcitinib používať len vtedy, ak nie je k dispozícii vhodná alternatívna liečba, vrátane príkladov pacientov, u ktorých môže existovať vysoké riziko.
    - Informácie zdôrazňujúce odporúčanie používať u pacientov s rizikovými faktormi najnižšiu účinnú dávku (45 mg).
    - Informácie o tom, že hladiny lipidov sa majú sledovať a liečiť podľa klinických odporúčaní.

- *Riziko venóznej trombembólie*
    - Príklady rizikových faktorov, ktoré môžu pacienta vystaviť zvýšenému riziku venóznej trombembolickej príhody (VTE vrátane DVT a PE) a u ktorých je pri používaní povorcitinibu potrebná opatrnosť.
    - Používanie s opatrnosťou u pacientov s vysokým rizikom počas liečby povorcitinibom.
    - Informácie zdôrazňujúce odporúčanie používať u pacientov s rizikovými faktormi najnižšiu účinnú dávku (45 mg).
    - Informácie o tom, že pacienti sa majú pravidelne opakovane hodnotiť s ohľadom na zmeny rizika VTE.
    - Informácie o potrebe prerušenia liečby povorcitinibom, vyhodnotenia a vhodnej liečby VTE, ak sa rozvinú klinické prejavy hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie.

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:
• Písomnú informáciu pre používateľa
• Kartu pacienta

Karta pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:
- Kontaktné údaje lekára predpisujúceho Povofortay.
- Informácie o tom, že pacient má kartu pacienta vždy nosiť pri sebe a poskytnúť ju zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na jeho zdravotnej starostlivosti (napr. lekárom, ktorí nepredpísali povorcitinib, zdravotníckym pracovníkom na oddelení urgentného príjmu a pod.).
- Informácie o lieku Povofortay (t. j. aký liek to je a na čo sa používa).
- Riziko infekcií:
    - Popis prejavov/príznakov infekcií, na ktoré si má pacient dávať pozor a pri ktorých má okamžite vyhľadať lekársku pomoc.
    - Odporúčanie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov o riziku podania živých očkovacích látok bezprostredne pred liečbou liekom Povofortay a počas nej vrátane príkladov živých očkovacích látok.
- Riziko krvných zrazenín v žilách alebo pľúcach:
    - Popis prejavov/príznakov krvných zrazenín v žilách (hlboká žilová trombóza) alebo pľúcach (pľúcna embólia), na ktoré si má pacient dávať pozor a pri ktorých má okamžite vyhľadať lekársku pomoc.
- Riziko ochorenia srdca:
    - Popis prejavov/príznakov ochorenia srdca, na ktoré si má pacient dávať pozor a pri ktorých má okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

- Pripomenutie rizika vzniku rakoviny. V súvislosti s rakovinou kože je potrebné upozornenie pre pacienta, aby informoval svojho lekára, ak spozoruje akúkoľvek novú zmenu na koži.
- Informácie o tom, ako znížiť riziko expozície počas gravidity u žien vo fertilnom veku.
    - Povofortay je kontraindikovaný počas gravidity a ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a 4 týždne po ukončení liečby liekom Povofortay a poučiť ich, aby ihneď informovali lekára, ak si myslia, že môžu byť tehotné alebo ak sa tehotenstvo potvrdí.
        - Pripomenutie potreby používania antikoncepcie a informácia, že Povofortay je kontraindikovaný počas gravidity a poučenie, že v prípade otehotnenia počas užívania lieku Povofortay musia informovať lekára.
- Informácie o potrebe laboratórneho sledovania.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety
povorcitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 45 mg povorcitinibu (vo forme povorcitiníbium-fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Tabletu nedeľte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2067/001 28 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2067/002 98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

povofortay 45 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Povofortay 45 mg tablety
povorcitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Incyte (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety
povorcitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 75 mg povorcitinibu (vo forme povorcitiníbium-fosfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Tabletu nedeľte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/26/2067/003 28 filmom obalených tabliet
EU/1/26/2067/004 98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

povofortay 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Povofortay 75 mg tablety
povorcitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Incyte (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Povofortay 45 mg filmom obalené tablety
Povofortay 75 mg filmom obalené tablety
povorcitinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Povofortay a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Povofortay
3. Ako užívať Povofortay
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Povofortay
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Povofortay a na čo sa používa

Čo je Povofortay
Povofortay obsahuje liečivo povorcitinib patriace do skupiny liekov nazývaných inhibítory Janusovej kinázy, ktoré pomáhajú zmierňovať zápal.

Povofortay sa používa na liečbu ochorenia nazývaného hidradenitis suppurativa, niekedy označovaného aj ako acne inversa. Používa sa u dospelých pacientov, u ktorých sa stav dostatočne nezlepšil po liečbe inými liekmi známymi ako anti-TNF alebo ktorí sa nemôžu liečiť týmito liekmi.

Hidradenitis suppurativa je dlhodobé zápalové ochorenie kože, ktoré spôsobuje bolestivé lézie vrátane:
- uzlov (hrčiek),
- abscesov (vredov naplnených tekutinou),
- kanálikov (pod kožou, ktoré vznikajú spojením uzlov alebo vredov), z ktorých môže vytekať tekutina (výtok), čo môže spôsobovať nepríjemný zápach alebo svrbenie.

Najčastejšie postihuje určité oblasti kože, ako je oblasť pod prsníkmi, podpazušie, vnútorná strana stehien, slabiny a zadok. V postihnutých oblastiach môže dochádzať k tvorbe jaziev.

Liečivo v lieku Povofortay, povorcitinib, účinkuje tak, že znižuje aktivitu enzýmu (bielkoviny) v tele nazývaného JAK1 (Janusova kináza 1), ktorý sa podieľa na zápale. Znížením aktivity tohto enzýmu pomáha povorcitinib zmierňovať lézie a bolesť spôsobené ochorením hidradenitis suppurativa.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Povofortay

Neužívajte Povofortay
- ak ste alergický na povorcitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte aktívnu závažnú infekciu vrátane tuberkulózy.
- ste tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Povofortay, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika, ak:
- máte viac ako 65 rokov. U pacientov vo veku 65 rokov a starších môže byť zvýšené riziko infekcií, problémov so srdcom vrátane infarktu a niektorých druhov rakoviny. Váš lekár s vami preberie, či je pre vás Povofortay vhodný.
- máte infekciu alebo často trpíte infekciami. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie, ako je horúčka, rany odlišné od vašich obvyklých prejavov ochorenia hidradenitis suppurativa, pocit väčšej únavy než zvyčajne alebo problémy so zubami. Povofortay môže znížiť schopnosť tela bojovať proti infekciám, zhoršiť existujúcu infekciu alebo zvýšiť riziko vzniku novej infekcie. Ak máte cukrovku alebo máte 65 rokov a viac, môžete mať zvýšené riziko infekcií.
- máte alebo ste v minulosti mali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s osobou, ktorá má tuberkulózu. Lekár vás pred začatím liečby liekom Povofortay vyšetrí na tuberkulózu a počas liečby vás môže opakovane vyšetriť. Informujte ho, ak sa u vás počas liečby rozvinie pretrvávajúci kašeľ alebo horúčka, nočné potenie a strata telesnej hmotnosti, pretože to môžu byť prejavy tuberkulózy.
- ste mali infekciu vírusom herpesu zoster (pásový opar), pretože Povofortay môže spôsobiť jej opätovný výskyt. Povedzte lekárovi, ak sa u vás objaví bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, pretože môže ísť o príznaky pásového oparu.
- máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu B alebo C.
- nedávno vás očkovali alebo sa u vás plánuje očkovanie. Je to preto, že niektoré očkovacie látky, známe ako živé očkovacie látky, sa počas používania lieku Povofortay neodporúčajú.
- máte alebo ste v minulosti mali rakovinu, fajčíte alebo ste v minulosti fajčili. Lekár s vami preberie, či je pre vás Povofortay vhodný.
- u pacientov užívajúcich Povofortay bola pozorovaná nemelanómová rakovina kože. Lekár vám môže počas liečby liekom Povofortay odporučiť pravidelné vyšetrenia kože. Ak sa počas liečby alebo po nej objavia nové kožné lézie alebo sa zmení vzhľad existujúcich lézií, povedzte to svojmu lekárovi.
- máte alebo ste v minulosti mali problémy so srdcom. Lekár s vami preberie, či je pre vás Povofortay vhodný.
- ste mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlbokú žilovú trombózu) alebo pľúc (pľúcnu embóliu), alebo máte zvýšené riziko ich vzniku (napríklad: ak ste nedávno podstúpili veľkú operáciu, používate hormonálnu antikoncepciu alebo hormonálnu substitučnú liečbu alebo ak sa u vás alebo vašich blízkych príbuzných zistila porucha zrážanlivosti). Lekár s vami preberie, či je pre vás Povofortay vhodný. Povedzte lekárovi, ak sa u vás objaví opuch nôh alebo rúk, bolesť alebo citlivosť nôh alebo začervenanie či zmena sfarbenia nôh alebo rúk, bolesť na hrudníku alebo v hornej časti chrbta, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

Krvné testy
Váš lekár vám pred začatím liečby liekom Povofortay alebo počas nej urobí krvné testy a v prípade potreby môže upraviť liečbu.

Deti a dospievajúci
Nepodávajte Povofortay deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Povofortay
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že niektoré lieky môžu znížiť účinnosť lieku Povofortay alebo zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov. Je veľmi dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
- klaritromycín, rifampicín alebo erytromycín: lieky na liečbu bakteriálnych infekcií,
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol alebo flukonazol: lieky na liečbu plesňových infekcií,
- cenobamát, fenobarbital, fenytoín alebo primidón: lieky na liečbu záchvatov,
- metamizol: liek na liečbu bolesti,
- cyklosporín, biologické imunomodulátory alebo iné systémové inhibítory Janusovej kinázy: lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia u žien
Ak môžete otehotnieť, počas liečby liekom Povofortay a najmenej 4 týždne po poslednej dávke používajte účinnú antikoncepciu. Váš lekár vám poradí ohľadne vhodných metód antikoncepcie.

Tehotenstvo
Nepoužívajte Povofortay, ak ste tehotná, pretože môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak otehotniete alebo ak si myslíte, že ste počas liečby otehotnela, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie
Nepoužívajte Povofortay počas dojčenia, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka alebo či môže negatívne ovplyvniť dojčené deti.

Plodnosť
Vplyv povorcitinibu na ľudskú plodnosť sa neskúmal. Štúdie na zvieratách naznačujú, že Povofortay môže spôsobiť u žien, ktoré môžu otehotnieť, dočasné problémy s plodnosťou. Tento účinok sa po ukončení liečby upraví.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Neočakáva sa, že Povofortay ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Povofortay obsahuje sodík
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Povofortay

Vždy užívať tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka
Odporúčaná dávka lieku Povofortay je buď 45 mg alebo 75 mg jedenkrát denne. Váš lekár na základe vášho aktuálneho zdravotného stavu a zdravotných problémov v minulosti (anamnézy) rozhodne, aká dávka je pre vás vhodná. Na základe vašej odpovede na liečbu môže váš lekár odporučiť ďalšiu úpravu dávky.

Tabletu prehltnite celú, s jedlom alebo bez jedla. Tabletu nedrvte, nedeľte ani nežujte.

Váš lekár rozhodne, ako dlho budete musieť Povofortay užívať.

Ak sa váš stav po 12 týždňoch liečby nezlepší, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak užijete viac lieku Povofortay, ako máte
Čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť Povofortay
- Ak do užitia nasledujúcej dávky zostáva 12 hodín alebo viac, užite vynechanú dávku hneď, ako si na to spomeniete.
- Ak do užitia nasledujúcej dávky zostáva menej ako 12 hodín, vynechanú dávku neužívajte a nasledujúcu dávku užite v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Povofortay
Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky ochorenia hidradenitis suppurativa sa môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)
- infekcie horných dýchacích ciest (nosa a hrdla),
- akné.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)
- zápal vlasových korienkov (folikulitída),
- infekcia močových ciest,
- vysoká hladina tuku (cholesterolu) v krvi zistená krvným testom,
- bolesť hlavy,
- zvýšená kreatínfosfokináza (CPK) v krvi (enzým, ktorý sa uvoľňuje do krvi pri poškodení svalov).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)
- pásový opar (herpes zoster, bolestivá vyrážka s pľuzgiermi na jednej časti tela),
- nízke počty bielych krviniek zistené krvným testom,
- nízky počet krvných doštičiek zistený krvným testom,
- zvýšené pečeňové enzýmy zistené krvnými testami (zvýšená ALT a AST).

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Povofortay

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Povofortay obsahuje
Liečivo je povorcitinib.

Povofortay 45 mg tablety
- Jedna tableta obsahuje povorcitiníbium-fosfát v množstve zodpovedajúcom 45 mg povorcitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), hypromelóza a stearát horečnatý (pozri časť 2 „Povofortay obsahuje sodík“).
  - Filmový obal: hypromelóza (E 464), kopovidón (E 1208), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, červený oxid železitý (E 172) a žltý oxid železitý (E 172).

Povofortay 75 mg tablety
- Jedna tableta obsahuje povorcitiníbium-fosfát v množstve zodpovedajúcom 75 mg povorcitinibu.
- Ďalšie zložky sú:
  - Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A), hypromelóza a stearát horečnatý (pozri časť 2 „Povofortay obsahuje sodík“).
  - Filmový obal: hypromelóza (E 464), kopovidón (E 1208), oxid titaničitý (E 171), makrogol (E 1521), triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom, brilantná modrá FCF (E 133) a červený oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Povofortay a obsah balenia
Povofortay 45 mg filmom obalené tablety sú svetloružové až ružové, oválne tablety s rozmermi približne 16 mm x 8 mm, s vyrazeným označením „INCY“ na jednej strane a „45“ na druhej strane.

Povofortay 75 mg filmom obalené tablety sú svetlofialové až fialové, oválne tablety s rozmermi približne 16 mm x 8 mm, s vyrazeným označením „INCY“ na jednej strane a „75“ na druhej strane.

Tablety sa dodávajú v PVC-PCTFE/hliníkových blistroch. Každá škatuľa obsahuje 28 alebo 98 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.