PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete
Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg povorcitiniba (v obliki fosfata).

Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg povorcitiniba (v obliki fosfata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta)

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata do rožnata, ovalna tableta velikosti približno 16 mm x 8 mm, z vtisnjeno oznako »INCY« na eni strani in »45« na drugi.

Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete

Svetlo vijoličasta do vijoličasta, ovalna tableta velikosti približno 16 mm x 8 mm, z vtisnjeno oznako »INCY« na eni strani in »75« na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Povofortay je indicirano za zdravljenje aktivne zmerne do hude oblike hidradenitis suppurativa (acne inversa) pri odraslih, ki se niso ustrezno odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF, tega zdravljenja ne prenašajo ali so kontraindicirani zanj.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem hidradenitis suppurativa.

Odmerjanje

Odmerek je 45 mg oziroma 75 mg enkrat na dan, odvisno od značilnosti posameznega bolnika:

- Pri bolnikih z večjim tveganjem za vensko trombembolijo (VTE), pomembne srčno-žilne neželene dogodke (MACE – *major adverse cardiovascular events*) in maligno bolezen je priporočljiv odmerek 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).
- Odmerek 75 mg enkrat na dan je lahko primeren za bolnike z velikim bremenom bolezni, pri katerih ne obstaja večje tveganje za VTE, MACE in maligno bolezen (glejte poglavje 4.4).
- Pri bolnikih, ki se ne odzivajo ustrezno na odmerek 45 mg enkrat na dan je lahko primeren tudi odmerek 75 mg enkrat na dan.
- Za vzdrževanje odziva je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek.

Pri bolnikih, ki po 12 tednih zdravljenja ne pokažejo znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih z začetnim delnim odzivom po 12 tednih se stanje ob nadaljevanju zdravljenja lahko pozneje izboljša.

Če je indicirano vnovično zdravljenje s povorcitinibom, je treba upoštevati zgornje smernice za odmerek in trajanje zdravljena.

Uvedba zdravljenja
Zdravljenja s povorcitinibom ne smemo uvesti pri bolnikih s številom trombocitov < 50×10^9/l, absolutnim številom nevtrofilcev (ANC – *absolute neutrophil count*) < $1 \times 10^3/mm^3$ ali vrednostjo hemoglobina < 8 g/dl (glejte poglavje 4.4).

Laboratorijsko spremljanje

V preglednici 1 so navedene smernice za laboratorijsko spremljanje in začetek ali prekinitev odmerjanja.

Preglednica 1: Laboratorijske preiskave in smernice za spremljanje

Laboratorijska preiskava	**Ukrep**	**Smernica za spremljanje**
Popolna krvna slika, vključno s številom trombocitov, hemoglobinom (Hb) in absolutnim številom nevtrofilcev (ANC)	Če je število trombocitov < 50×10^9/l, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se število trombocitov vrne nad to vrednost.	Pred začetkom zdravljenja in zatem, skladno z obravnavo posameznega bolnika.
	Če je vrednost Hb < 8 g/dl, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se Hb vrne nad to vrednost.	
	Če je vrednost ANC < $1 \times 10^3/mm^3$, je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje, ko se število nevtrofilcev vrne nad to vrednost.	
Lipidi	Bolnike je treba spremljati skladno s kliničnimi smernicami za hiperlipidemijo.	

Prekinitev zdravljenja
Če se pri bolniku pojavi resna okužba, je treba zdravljenje prekiniti, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Za obvladovanje nenormalnih vrednosti laboratorijskih preiskav bo morda potrebna prekinitev odmerjanja, kot je opisano v preglednici 1.

Izpuščeni odmerki
Če bolniki izpustijo odmerek, jim je treba svetovati, naj odmerek vzamejo čim prej, razen če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur; v tem primeru bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka. Nato je treba z odmerjanjem nadaljevati po običajnem razporedu.

Medsebojna delovanja
Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z močnimi sistemskimi zaviralci CYP3A4 je priporočeni odmerek 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba povorcitiniba pri dolgotrajni uporabi močnih sistemskih induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši
Pri bolnikih, starih 65 let in več, je priporočeni odmerek 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Ledvična okvara
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro, vključno s končno ledvično boleznijo (ESRD – *end-stage renal disease*), ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara delovanja jeter
Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro delovanja jeter ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro delovanja jeter je največji priporočeni odmerek 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija
Povorcitinib ni namenjen za uporabo pri otrocih, starih manj kot 12 let, za zdravljenje hidradenitis suppurativa.

Varnost in učinkovitost povorcitiniba pri otrocih in mladostnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih ne sme razpoloviti, zdrobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Aktivne resne sistemske okužbe, vključno z aktivno tuberkulozo (TB) (glejte poglavje 4.4).
Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Povorcitinib se sme pri naslednjih bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja: - pri bolnikih, starih 65 let in več; - pri bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci); - pri bolnikih z dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi).

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejemali povorcitinib, so poročali o okužbah, vključno z resnimi okužbami (glejte poglavje 4.8).

Ker je incidenca okužb pri starejših bolnikih in populaciji s sladkorno boleznijo na splošno večja, je pri zdravljenju starejših bolnikov in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost. Pri bolnikih, starih 65 let in več, se sme povorcitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Zdravljenja s povorcitinibom ne smemo uvesti pri bolnikih z aktivno resno okužbo (glejte poglavje 4.3).

Pred uvedbo povorcitiniba je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja pri bolnikih:
- s kroničnimi ali rekurentnimi okužbami;
- ki so bili izpostavljeni tuberkulozi (TB);
- z resno ali oportunistično okužbo v anamnezi;
- ki so živeli na območjih z endemično TB ali endemičnimi mikozami ali so potovali na takšna območja;
- z osnovnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko dovzetni za okužbo.

Bolnike je treba med zdravljenjem s povorcitinibom in po njem skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe. Pri bolniku, pri katerem se med zdravljenjem pojavi nova okužba, je treba takoj opraviti popolne diagnostične preiskave in uvesti ustrezno protimikrobno zdravljenje. Bolnika je treba skrbno spremljati in zdravljenje s povorcitinibom prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje. Zdravljenje s povorcitinibom lahko nadaljujemo, ko je okužba obvladana.

Tuberkuloza
Pri bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja s povorcitinibom opraviti presejalni test za odkrivanje TB. Povorcitiniba ne smemo dajati bolnikom z aktivno TB (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih s predhodno nezdravljeno latentno TB ali pri bolnikih z dejavniki tveganja za okužbo s TB je treba pred uvedbo povorcitiniba razmisliti o zdravljenju proti TB. Bolnike je treba spremljati glede pojava znakov in simptomov TB.

Reaktivacija virusov
V kliničnih študijah so poročali o reaktivaciji virusov, vključno s primeri reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavi herpes zoster, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, dokler epizoda ne izzveni.

Pred začetkom zdravljenja s povorcitinibom in med njim je treba opraviti presejalne teste za odkrivanje virusnega hepatitisa in spremljanje glede reaktivacije virusa v skladu s kliničnimi smernicami. Bolniki z dokazano okužbo s hepatitisom B ali hepatitisom C so bili izključeni iz študij s povorcitinibom. V primeru dokazane reaktivacije se je treba posvetovati s specialistom za jetra.

Maligna bolezen

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce JAK, vključno s povorcitinibom, so poročali o malignih boleznih.

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim peroralnim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni so pri tofacitinibu opazili večjo incidenco malignih bolezni, zlasti raka pljuč, limfoma in nemelanomskega raka kože (NMSC – *non-melanoma skin cancer*), v primerjavi z zaviralci tumor nekrotizirajočega faktorja (TNF).

Pri bolnikih, starejših od 65 let, bolnikih, ki so trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci, oziroma bolnikih z drugimi dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. trenutna maligna bolezen ali maligna bolezen v anamnezi) se sme povorcitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Nemelanomski rak kože (NMSC – non-melanoma skin cancer)
Pri bolnikih, ki so prejemali povorcitinib, so poročali o primerih NMSC. Pri vseh bolnikih, zlasti tistih, pri katerih obstaja povečano tveganje za raka kože, so priporočljivi redni pregledi kože.

Venska trombembolija (VTE)

Pri bolnikih, ki so prejemali povorcitinib, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE).

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni so pri tofacitinibu opazili večjo od odmerka odvisno incidenco VTE, vključno z GVT in PE, v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali dejavniki tveganja za maligne bolezni (glejte tudi poglavje 4.4 »Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)« in »Maligna bolezen«) se sme povorcitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali dejavniki tveganja za maligne bolezni, je treba povorcitinib uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni ali dejavniki tveganja za maligne bolezni, vključujejo predhodno VTE, nedavno izveden večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali hormonsko nadomestno zdravljenje ter dedno motnjo strjevanja krvi.

Med zdravljenjem s povorcitinibom je treba bolnike redno ocenjevati glede sprememb tveganja za VTE.

Bolnike z znaki in simptomi VTE takoj ocenite in pri bolnikih s sumom na VTE zdravljenje s povorcitinibom ukinite, ne glede na odmerek.

Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)

Pri bolnikih, ki so jemali povorcitinib, so opazili dogodke MACE.

V obsežni, randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčno-žilne bolezni so pri tofacitinibu opazili večjo incidenco dogodkov MACE, opredeljenih kot smrt iz srčno-žilnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida, v primerjavi z zaviralci TNF.

Zato se sme povorcitinib pri bolnikih, starih 65 let in več, bolnikih, ki so trenutni ali nekdanji dolgoletni kadilci, ter bolnikih z aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi ali drugimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Hematološke nepravilnosti

V kliničnih študijah s povorcitinibom so poročali o številu trombocitov < 50 × 10^9/l, številu ANC < 1× 10^3/mm^3 in vrednosti hemoglobina < 8 g/dl. Zdravljenja ne smemo uvesti oziroma ga je treba prekiniti pri bolnikih s številom trombocitov < 50 × 10^9/l, številom ANC < 1 × 10^3/mm^3 ali vrednostjo hemoglobina < 8 g/dl (glejte poglavje 4.2). Celotno krvno sliko je treba preveriti pred začetkom zdravljenja in zatem v skladu z obravnavo posameznega bolnika (glejte poglavje 4.2).

Lipidi

Pri bolnikih, ki so se zdravili s povorcitinibom, so v primerjavi s placebom poročali o povečanjih vrednosti parametrov lipidov v krvi, ki so bila odvisna od odmerka. Bolnike z nenormalnimi vrednostmi parametrov lipidov je treba nadalje spremljati in obravnavati v skladu s kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.2). Kakšen je učinek teh povečanj vrednosti parametrov lipidov na srčno-žilno obolevnost in umrljivost, niso ugotovili.

Cepljenje

Podatkov o odzivu na cepljenje pri bolnikih, ki prejemajo povorcitinib, ni na voljo. Med zdravljenjem ali tik pred zdravljenjem se je treba izogibati uporabi živih, oslabljenih cepiv. Pred uvedbo zdravljenja s tem zdravilom je priporočljivo, da bolniki opravijo vsa potrebna cepljenja, vključno s profilaktičnimi cepljenji proti herpes zostru, v skladu z veljavnimi smernicami za imunizacijo.

Uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več

Ob upoštevanju povečanega tveganja za MACE, maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ga opazili v obsežni randomizirani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK), se sme povorcitinib pri teh bolnikih uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja.

Imunosupresivi

Kombinacije z biološkimi imunomodulatorji, močnimi imunosupresivi, kot je ciklosporin, ali drugimi zaviralci Janusove kinaze (JAK) niso preučevali. Njihova sočasna uporaba s povorcitinibom ni priporočljiva, saj ni mogoče izključiti tveganja za aditivno imunosupresijo.

Kombinacija z močnimi induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba povorcitiniba pri dolgotrajni uporabi močnih sistemskih induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko povorcitiniba

Presnova povorcitiniba poteka predvsem preko CYP3A4. Zdravila, ki močno zavirajo ali inducirajo CYP3A4, lahko zato vplivajo na izpostavljenost povorcitinibu v plazmi.

Sočasna uporaba z močnimi sistemskimi zaviralci CYP3A4
Izpostavljenost povorcitinibu se poveča pri sočasni uporabi z močnimi sistemskimi zaviralci CYP3A4 (kot so klaritromicin, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol in vorikonazol). V klinični študiji je sočasna uporaba povorcitiniba skupaj z itrakonazolom povzročila zvečanje vrednosti $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba za 83 % brez klinično pomembnega vpliva na C_{max} povorcitiniba. Pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje z močnimi sistemskimi zaviralci CYP3A4 je priporočeni odmerek 45 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z zmernimi sistemskimi zaviralci CYP3A4
Izpostavljenost povorcitinibu se poveča pri sočasni uporabi z zmernimi sistemskimi zaviralci CYP3A4 (kot sta eritromicin in flukonazol). Glede na fiziološko osnovano farmakokinetično modeliranje (PBPK) se za te zaviralce predvideva, da povečajo vrednost $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba brez klinično pomembnega vpliva na C_{max} povorcitiniba. Prilagajanje odmerka povorcitiniba pri bolnikih, ki prejemajo zmerne sistemske zaviralce CYP3A4, ni potrebno.

Sočasna uporaba z močnimi sistemskimi induktorji CYP3A4
Pri sočasni uporabi z močnimi sistemskimi induktorji CYP3A4 (kot sta rifampicin in fenitoin) se izpostavljenost povorcitinibu zmanjša, kar lahko privede do zmanjšanega terapevtskega učinka povorcitiniba. V klinični študiji je sočasna uporaba povorcitiniba skupaj z rifampicinom povzročila zmanjšanje vrednosti C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ povorcitiniba za približno 46 % oziroma 80 %. Sočasna uporaba povorcitiniba pri dolgotrajni uporabi močnih sistemskih induktorjev CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z zmernimi sistemskimi induktorji CYP3A4
Pri sočasni uporabi z zmernimi sistemskimi induktorji CYP3A4 (kot so cenobamat, metamizol, fenobarbital in primidon) se izpostavljenost povorcitinibu lahko zmanjša, kar lahko privede do zmanjšanega terapevtskega učinka povorcitiniba. Z modelom PBPK je bilo ugotovljeno, da je sočasna uporaba povorcitiniba po večkratnih odmerkih efavirenza (zmernega induktorja CYP3A4) povzročila zmanjšanje vrednosti C_{max} in AUC povorcitiniba za približno 15 % oziroma 58 %. Kadar se povorcitinib daje sočasno z zmernimi sistemskimi induktorji CYP3A4, je treba bolnike spremljati glede sprememb v aktivnosti bolezni.

Možnost vpliva povorcitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Povorcitinib ni povzročil klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti peroralnim kontraceptivom (npr. levonorgestrel in etinilestradiol), substratom izločevalnega prenašalca BCRP (npr. rosuvastatin) ali prenašalcem OCT2/MATE1/MATE2-K v ledvicah (npr. metformin).

In vitro je povorcitinib zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Sočasna uporaba digoksina (občutljivega substrata P-gp) z enkratnim 75 mg odmerkom povorcitiniba je povečala AUC_{0-t} digoksina za približno 26 %, njegovo C_{max} pa za približno 38 % v primerjavi s samostojno uporabo. Pri sočasni uporabi povorcitiniba z digoksinom je potrebna previdnost. Vpliva povorcitiniba na farmakokinetiko drugih substratov P-gp niso ocenjevali. Potrebna je previdnost, saj lahko pride do povečanja ravni substratov P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, kot je dabigatran.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem s povorcitinibom in vsaj še 4 tedne po zadnjem odmerku.

Zdravila Povofortay ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi povorcitiniba pri nosečnicah je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Povofortay je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se povorcitinib in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo, da lahko med dojenjem pride do izpostavljenosti povorcitinibu (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Zdravilo Povofortay je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vpliva povorcitiniba na plodnost pri ljudeh niso preučevali V študijah na podganah povorcitinib ni imel vpliva na plodnost pri samcih, je pa povzročil reverzibilne učinke na plodnost pri samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Povofortay nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bile okužbe zgornjih dihal (14,0 %) in akne (11,1 %).

Preglednica neželenih učinkov

V nadaljevanju navedeni neželeni učinki povorcitiniba temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj (preglednica 2). Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti (≥ 1/10); pogosti (≥ 1/100 do < 1/10) in občasni (≥ 1/1000 do < 1/100).

Preglednica 2: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Okužbe in infestacije	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal[a]
	pogosti	folikulitis, okužba sečil
	občasni	herpes zoster[b]
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	nevtropenija, trombocitopenija
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperlipidemija[c]
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	akne[d]
Preiskave	pogosti	zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi
	občasni	zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze za > 3 × ZMN[e] zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze za > 3 × ZMN[e]

[a] Vključuje okužbo zgornjih dihal, virusno okužbo zgornjih dihal, nazofaringitis, okužbo dihal in bolečino v ustih in žrelu.
[b] Vključuje herpes zoster in očesni zoster. Glejte spodaj pod naslovom »*Okužbe*«.
[c] Vključuje hiperlipidemijo, dislipidemijo in hiperholesterolemijo.
[d] Vključuje akne, akneiformni dermatitis in cistične akne.
[e] Vključuje spremembe, ugotovljene med laboratorijskim spremljanjem.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, so o okužbah poročali pri 28,2 % bolnikov, ki so se zdravili s povorcitinibom v odmerku 45 mg, pri 35 % bolnikov, ki so se zdravili s povorcitinibom v odmerku 75 mg in pri 24,9 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Večina okužb ni bila resnih, bile so blage do zmerne in niso privedle do prekinitve zdravljenja s povorcitinibom. Incidenca bolnikov, ki so poročali o neželenih učinkih, povezanih z okužbo, je bila v skupinah z odmerkom 45 mg oziroma 75 mg v primerjavi s placebom naslednja: okužbe zgornjih dihal (13,3 % oziroma 14,7 % v primerjavi z 10,1 %), folikulitis (1,2 % oziroma 3,7 % v primerjavi z 1 %), okužba sečil (3,4 % oziroma 2,2 % v primerjavi z 1,5 %), herpes zoster (0,5 % oziroma 0,7 % v primerjavi z 0 %). V celotnem obdobju zdravljenja do 54 tednov so o okužbah poročali pri 49,2 % bolnikov (65,2 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili s povorcitinibom 45 mg, ter pri 55,1 % bolnikov (71,9 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili s povorcitinibom 75 mg.

V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2) je večina dogodkov herpes zostra vključevala en sam dermatom in niso bili resni, bili so blagi do zmerni ter niso privedli do prekinitve zdravljenja s povorcitinibom. V obdobju do 12 tednov je bila incidenca herpes zostra pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 45 mg, 2,2 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 75 mg, je bila 3,3 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa je bila 0 na 100 bolnikov-let. V celotnem obdobju zdravljenja do 54 tednov je bila incidenca herpeszostra pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 45 mg, 2,5 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 75 mg, pa je bila 2,6 na 100 bolnikov-let.

V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, je bila incidenca resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 45 mg, 0 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 75 mg, je bila 2,2 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa je bila 6,6 na 100 bolnikov-let. V celotnem obdobju zdravljenja do 54 tednov je bila incidenca resnih okužb pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 45 mg, 1,1 na 100 bolnikov-let, pri bolnikih, zdravljenih s povorcitinibom 75 mg, pa je bila 2,6 na 100 bolnikov-let.

Zvišanje vrednosti CPK
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, so o zvišanih vrednostih kreatin-fosfokinaze (CPK – *creatine phosphokinase*) v krvi poročali pri 3,2 % bolnikov, ki so se zdravili s povorcitinibom 45 mg, pri 2,7 % bolnikov, ki so se zdravili s povorcitinibom 75 mg in pri 0,7 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Večina zvišanj je bila prehodnih in nobeno ni privedlo do prekinitve zdravljenja.

Povečane ravni lipidov
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, je v primerjavi s placebom prišlo do z odmerkom povezanega povečanja ravni holesterola v lipoproteinih majhne gostote (LDL-c), celokupnega holesterola in holesterola v lipoproteinih velike gostote (HDL-c). Povečane ravni so opazili v 6 tednih in so zatem ostale nespremenjene do vključno 54. tedna. Pri bolnikih, ki so se zdravili s povorcitinibom, ni prišlo do pomembne spremembe razmerja med HDL in LDL ali ravneh trigliceridov v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s placebom. Dogodki, povezani s hiperlipidemijo, so se pojavili pri 2,7 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni povorcitinibu v odmerku 45 mg, 2,0 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni odmerku 75 mg, in 2,2 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni placebu, noben od njih pa ni privedel do prekinitve zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Nevtropenija
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, se je nevtropenija pojavila pri 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 75 mg, in 0,0 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 45 mg ali placebom. Z odmerkom povezane spremembe števila nevtrofilcev so bile prehodne in so jih opazili v 3 tednih, nato pa se je število nevtrofilcev kljub nadaljevanju zdravljenja vrnilo proti izhodiščnim vrednostim. Jasne povezave med nevtropenijo in pojavnostjo resnih okužb niso ugotovili.

Trombocitopenija
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, se je trombocitopenija pojavila pri 1,0 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 75 mg, in pri 0,0 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 45 mg ali placebom. Z odmerkom povezane spremembe števila trombocitov so bile prehodne in so jih opazili v 3 tednih, nato pa se je število trombocitov kljub nadaljevanju zdravljenja vrnilo proti izhodiščnim vrednostim.

Zvišane vrednosti transaminaz
V s placebom nadzorovanih študijah (STOP-HS1 in STOP-HS2), ki sta trajali do 12 tednov, so se dogodki zvišanih vrednosti ALT (> 3 × ZMN) pojavili pri 0,7 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 75 mg, pri 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 45 mg, ter pri 0,0 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Zvišane vrednosti AST (> 3 × ZMN) so se pojavile pri 0,5 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom 75 mg ali 45 mg, ter pri 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Večina zvišanj je bila prehodnih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Povorcitinib so v kliničnih študijah dajali v enkratnih peroralnih odmerkih do 450 mg enkrat na dan (6-kratnik priporočenega odmerka za ljudi 75 mg enkrat na dan) ter večkratnih peroralnih odmerkih do 120 mg enkrat na dan v obdobju 10 dni. Neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opažali pri manjših odmerkih, in opazili niso nobenih posebnih toksičnih učinkov. Farmakokinetični podatki pri zdravih odraslih udeležencih kažejo, da se več kot 90 % uporabljenega odmerka do 450 mg predvidoma izloči po 5 dneh.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo, da se bolnika spremlja glede znakov in simptomov neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) in takoj uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunosupresivi, zaviralci Janusove kinaze (JAK), oznaka ATC: še ni bila dodeljena.

Mehanizem delovanja

Povorcitinib je zaviralec Janusove kinaze (JAK) 1. JAK1 je predstavnik družine znotrajceličnih encimov JAK, med katere spadajo tudi JAK2, JAK3 in tirozin-kinaza 2 (TYK2). Encimi JAK prenašajo signale, ki nastajajo pri interakcijah med citokini ali rastnimi faktorji in receptorji na celični membrani. Znotraj signalne poti JAK fosforilirajo in aktivirajo signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (STAT – *signal transducers and activators of transcription*), ki uravnavajo izražanje genov. S tem vplivajo na delovanje imunskih celic in celične procese hematopoeze, odvisno od tega, katere izooblike JAK so vpletene. Povorcitinib uravnava signalno pot JAK1, s čimer preprečuje fosforilacijo in aktivacijo povezanih STAT.
Z zaviranjem aktivacije imunskih celic s citokini, odvisnimi od JAK1 (kot so IL-6, IL-2, IL-22), povorcitinib zmanjša kožno in sistemsko vnetje, ki je povezano s hidradenitis suppurativa.

Farmakodinamični učinki

Zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije STAT3
Pri zdravih prostovoljcih je peroralna uporaba povorcitiniba povzročila od odmerka odvisno zaviranje z IL-6 induciranega pSTAT3, farmakodinamičnega označevalca signalizacije JAK1. Največje zaviranje so opazili v času od 1 do 6 ur po uporabi.

Visoko občutljivi C-reaktivni protein (hsCRP)
Pri povorcitinibu so že na prvem študijskem obisku (3. teden) opazili zmanjšanja serumskih vrednosti hsCRP, vnetnega označevalca, ki ga primarno inducira signaliziranje IL-6 po poti JAK1.

Elektrofiziološka preiskava srca
Potencial povorcitiniba za podaljšanje intervala QT so ocenili pri zdravih preskušancih, ki so prejeli enkratni odmerek 450 mg povorcitiniba v temeljiti študiji intervala QT, nadzorovani s placebom in pozitivno kontrolo. Klinično pomembnega učinka na interval QTc niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost povorcitiniba so ocenjevali pri 1227 odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa (HS) v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 3. faze, STOP-HS1 in STOP-HS2. Bolniki so imeli diagnozo HS (stadij II ali III po Hurleyu) že vsaj 3 mesece in so morali imeti ob izhodišču vsaj 5 vnetnih lezij (tj. število abscesov, skupaj s številom vnetnih nodusov) na vsaj 2 anatomskih predelih. Bolniki so imeli v anamnezi neustrezen odziv na 3-mesečno ali daljše zdravljenje z 1 ali več konvencionalnimi sistemskimi zdravili (peroralni antibiotik ali biološko zdravilo) za zdravljenje HS ali pa konvencionalnega sistemskega zdravljenja HS niso prenašali oziroma so imeli kontraindikacijo zanj. Vsi bolniki so prejeli predhodno sistemsko zdravljenje; 96 % jih je prejelo predhodno zdravljenje s peroralnim antibiotikom in 37 % jih je prejelo predhodno zdravljenje z biološkim zdravilom (pretežno adalimumab). Skupno 330 bolnikov je bilo vključenih v združeno populacijo po zdravljenju z zaviralci TNF, ki je bila opredeljena kot populacija, ki je imela v anamnezi neustrezen odziv na 3-mesečno ali daljše zdravljenje z 1 ali več biološkimi zdravili proti TNF za zdravljenje HS ali pa zdravljenja z biološkim zdravilom proti TNF za zdravljenje HS ni prenašala oziroma je imela kontraindikacijo zanj.

V študijah STOP-HS1 in STOP-HS2 so bolnike randomizirali v razmerju 1 : 1 : 1 na 54 tednov prejemanja povorcitiniba 45 mg enkrat na dan ali povorcitiniba 75 mg enkrat na dan oziroma na placebo enkrat na dan do 12. tedna, čemur je sledil povorcitinib 45 mg enkrat na dan ali povorcitinib 75 mg enkrat na dan do 54. tedna. Zaradi ocenjevanja uporabe povorcitiniba v monoterapiji je bila v obdobju, nadzorovanim s placebom, prepovedana sočasna uporaba sistemskih antibiotikov za zdravljenje HS, razen za reševalno zdravljenje (vračunano kot neodzivni bolniki).

V obeh študijah je bil primarni opazovani dogodek delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli klinični odziv pri hidradenitis suppurativa (HiSCR – *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response*) 50, tj. vsaj 50-odstotno zmanjšanje skupnega števila abscesov in vnetnih nodusov brez povečanja števila abscesov in drenažnih kanalov v primerjavi z izhodiščem. Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli HiSCR75, delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli NRS30 za kožno bolečino, izmed tistih, ki so imeli ob izhodišču oceno kožne bolečine na številčni ocenjevalni lestvici (NRS – *numerical rating scale*) ≥ 3, ter delež bolnikov z izbruhom bolezni do 12 tedna.

Podatki za indicirano populacijo po zdravljenju z zaviralci TNF so bili pridobljeni z vnaprej načrtovanimi analizami. V študiji STOP-HS1 so ocenili 608 bolnikov, v študiji STOP-HS2 pa 619 bolnikov, med katerimi je 154 bolnikov (25,3 %) oziroma 176 bolnikov (28,4 %) predstavljalo populacijo po zdravljenju z zaviralci TNF. Izhodiščne značilnosti za to skupino so bile konsistentne v obeh študijah in so odražale populacijo z zmerno do hudo obliko hidradenitis suppurativa. V združeni populaciji po zdravljenju z zaviralci TNF so predhodno najpogosteje prejeli zdravljenje z biološkim zdravilom adalimumabom in 87,6 % bolnikov je predhodno prejelo zdravljenje s peroralnimi antibiotiki. Pri bolnikih je bolezen povprečno trajala 12,3 leta. Delež bolnikov s stadijem bolezni II in III po Hurleyu je bil 52 % (48,7 % v študiji STOP-HS1 in 55,1 % v študiji STOP-HS2) oziroma 48 % (51,3 % v študiji STOP-HS1 in 44,9 % v študiji STOP-HS2). Povprečno število abscesov in vnetnih nodusov (AN) je bilo 14,4, povprečno število drenažnih kanalov pa 3,7. Povprečna ocena NRS za kožno bolečino je bila 6,0. 63 % bolnikov je bilo žensk, povprečna starost vseh bolnikov pa je bila 38,6 leta. 73 % bolnikov je bilo belopoltih in 14 % jih je bilo temnopoltih oziroma Afroameričanov. Bolniki so bili večinoma trenutni (45,5 %) ali bivši (17,9 %) kadilci in so imeli ITM ≥ 30 kg/m^2 (61,5 %).

Klinični odziv pri populaciji po zdravljenju z zaviralci TNF
Zdravljenje s povorcitinibom je v primerjavi s placebom po 12 tednih povzročilo izboljšanje aktivnosti bolezni (preglednica 3). V združeni populaciji po zdravljenju z zaviralci TNF je bil delež bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli HiSCR50, večji v skupinah s 45 mg in 75 mg odmerkom kot v skupini s placebom (preglednica 3). Klinični odzivi so se ohranili do vključno 54. tedna.

Preglednica 3: Odziv v študijah STOP-HS1 in STOP-HS2 po 12 tednih (populacija ITT po zdravljenju z zaviralci TNF)

	Združeni podatki (STOP-HS1 in STOP-HS2)		
	Placebo enkrat na dan (n = 98)	**Povorcitinib 45 mg enkrat na dan (n = 118)**	**Povorcitinib 75 mg enkrat na dan (n = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Razlika v stopnji odziva (95 % IZ)[b]	21 (21,4) –	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Razlika v stopnji odziva (95 % IZ)[b]	4 (4,1) –	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
NRS30 za kožno bolečino[d,f], n (%) Razlika v stopnji odziva (95 % IZ)[b]	13 (16,3) –	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (–3,6; 19,9)
Izbruh bolezni[e,f], n (%) Razlika v stopnji odziva (95 % IZ)[b]	41 (41,8) –	32 (27,1) − 15,4 (−28,0; −2,8)	26 (22,8) − 18,9 (−31,4; −6,3)

[a] HiSCR50 je bil opredeljen kot vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila AN od izhodišča brez povečanja števila abscesov ali števila drenažnih kanalov.

[b] Nominalni 95 % IZ.

[c] HiSCR75 je bil opredeljen kot vsaj 75-odstotno zmanjšanje števila AN od izhodišča brez povečanja števila abscesov ali števila drenažnih kanalov.

[d] Opazovani dogodki kožne bolečine so bili izmerjeni pri bolnikih v študiji, ki so imeli oceno NRS za kožno bolečino ≥ 3. NRS30 za kožno bolečino je bil opredeljen kot vsaj 30-odstotno zmanjšanje in zmanjšanje za vsaj 1 enoto od izhodišča v oceni NRS za kožno bolečino. Za združeni študiji STOP-HS1 in STOP-HS2: n = 80 za placebo, n = 102 za povorcitinib 45 mg enkrat na dan in n = 100 za 75 mg enkrat na dan.

[e] Izbruh bolezni je bil opredeljen kot vsaj 25-odstotno povečanje celokupnega števila AN v primerjavi z izhodiščem ter povečanje skupnega števila AN za vsaj 2 v primerjavi z izhodiščem; podatki predstavljajo delež bolnikov z izbruhom bolezni v 12 tednih.

[f] Bolniki, ki so iz katerega koli razloga prekinili zdravljenje ali so do 12. tedna prejeli sistemske antibiotike za HS ali druga prepovedana zdravila, so obravnavani kot neodzivni ali kot bolniki z izbruhom bolezni.

Klinični odziv pri celotni populaciji ITT
Primarni opazovani dogodek (HiSCR50 po 12 tednih) pri celotni populaciji ITT je bil statistično pomemben v obeh študijah, STOP-HS1 in STOP-HS2, kot tudi pri obeh odmerkih povorcitiniba (45 mg in 75 mg).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s povorcitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju HS (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po uporabi enkratnega ali večkratnega peroralnega odmerka se povorcitinib absorbira z medianim T_{max} 2–4 ure. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 9 dneh z 2,2–2,6-kratnim kopičenjem. Sočasna uporaba povorcitiniba z zelo mastnim obrokom ni imela klinično pomembnega učinka na izpostavljenosti povorcitinibu pri odmerku 45 mg ali 75 mg (vrednost $AUC_{0-\infty}$ se je povečala za 8–14 %, C_{max} pa za 6–13 %). V kliničnih preskušanjih so povorcitinib uporabljali ne glede na obroke. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je bila farmakokinetika povorcitiniba linearna preko celotnega ocenjenega razpona odmerkov (od 6 mg do 225 mg).

Koncentracije zdravila v koži
Pri zdravih preskušancih so bile po peroralnem dajanju povorcitiniba 75 mg enkrat na dan koncentracije zdravila v kožnem tkivu in plazmi podobne vsaj 7 dni (168 ur) po zadnjem odmerku.

Porazdelitev

Povorcitinib se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, pri čemer je nevezana frakcija pri človeku *ex vivo* 6,4 %. Povorcitinib se omejeno porazdeli v krvne celice, pri čemer je razmerje skupne radioaktivnosti v krvi/plazmi od 0,656 do 0,887. Povorcitinib se v veliki meri veže na beljakovine v koži, pri čemer je nevezana frakcija v homogenatu dermatoma človeške kože (epidermis skupaj z dermisom) 4,2 %. Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je bil ocenjeni navidezni volumen porazdelitve (Vd/F) pri bolnikih s HS 285,9 l.

Biotransformacija

Rezultati določanja fenotipov CYP in profiliranja presnovkov *in vitro* so pokazali, da se povorcitinib v glavnem presnavlja preko CYP3A4, k presnovi pa v manjši meri prispevata tudi UGT1A4 in UGT1A3. V študiji radioaktivno označenega povorcitiniba pri ljudeh je nespremenjeni povorcitinib predstavljal 69,3 % skupne radioaktivnosti v plazmi, medtem ko je edini večji presnovek (M12, produkt N-glukuronidacije dimetilpirazolnega dela molekule) predstavljal 25,9 % skupne radioaktivnosti v obtoku. Farmakološka aktivnost povorcitiniba se pripisuje izvorni molekuli. Aktivnih presnovkov pri povorcitinibu niso ugotovili.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem dajanju [^{14}C]-povorcitiniba se je radioaktivnost v glavnem izločila z blatom (59,2 %), manjša količina pa z urinom (30,6 %). Nespremenjeni povorcitinib je bil prevladujoči analit, zaznan v človeških izločkih (7,1 % v urinu in 29,1 % v blatu), medtem ko je prevladujoči presnovek (M3, produkt hidroksilacije dimetilbipirazolnega dela molekule) predstavljal 12 % uporabljenega odmerka. Povprečni končni razpolovni čas izločanja povorcitiniba je znašal od 27 do 35 ur.

Posebne populacije

Telesna masa, starost, spol in etnično poreklo
Telesna, masa, starost, spol, rasa in etnično poreklo niso imeli klinično pomembnega učinka na izpostavljenost povorcitinibu.

Ledvična okvara
Pri preskušancih s hudo ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerulne filtracije od 15 do 29 ml/min/1,73 m^2) je bila v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic, pri katerih so eGFR izračunali s pomočjo enačbe za spremembo prehrane pri ledvični bolezni (MDRD – *Modification of Diet in Renal Disease*), vrednost C_{max} povorcitiniba 21 % nižja, vrednost AUC pa je bila 20 % višja. Te spremembe v izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne. Prilagajanje odmerka pri preskušancih z blago, zmerno ali hudo ledvično okvaro (ocenjena hitrost glomerulne filtracije od 15 do 89 ml/min/1,73 m^2) ni potrebno.

Pri preskušancih z ESRD je bila v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem ledvic pred hemodializo in po njej vrednost C_{max} povorcitiniba nižja za 36 % oziroma 31 %, vrednost AUC pa nižja za 40 % oziroma 26 %. Hemodializa ni vplivala na farmakokinetiko povorcitiniba. Te spremembe v izpostavljenosti ne veljajo za klinično pomembne in nekoliko nižja izpostavljenost v plazmi ne predstavlja tveganja za varnost.

Prilagajanje odmerka pri preskušancih z ESRD, vključno s tistimi, ki prejemajo hemodializo, ni potrebno.

Okvara delovanja jeter
Vrednosti AUC in C_{max} povorcitiniba (skupnega ali nevezanega) v plazmi so bile podobne pri preskušancih z zmerno okvaro delovanja jeter v primerjavi z zdravimi preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Prilagajanje odmerka pri preskušancih z blago ali zmerno okvaro delovanja jeter (razreda A in B po Child-Pughovi lestvici) ni potrebno.

Pri preskušancih s hudo okvaro delovanja jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) sta bili vrednosti C_{max} in AUC nevezanega povorcitiniba približno 40 % oziroma 76 % višji v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter. Zaradi povečane izpostavljenosti nevezanemu povorcitinibu je največji priporočljivi odmerek pri preskušancih s hudo okvaro delovanja jeter 45 mg na dan (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Splošna toksičnost

V predkliničnih študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih so opazili učinke na imunski in hematopoetski sistem, ki so jih pripisali farmakološkim lastnostim povorcitiniba (zaviranje JAK).

V 1-mesečni študiji toksičnosti pri podganah vrste Sprague-Dawley in 3-mesečni študiji pri podganah vrste Long-Evans [40-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD) 75 mg], so opazili prehodne in reverzibilne mikroskopske spremembe kosti, pri starosti, primerljivi s starostjo človeka v obdobju mladostništva (≥ 12 let); sprememb kosti pri podobnih odmerkih v 3- in 6-mesečnih študijah toksičnosti pri podganah (do 42-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg) niso opazili. Sprememb kosti niso opazili niti v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri psih (primerljiva starost s starostjo človeka v obdobju mladostništva (≥ 12 let); do 9-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg).

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

V študijah plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja povorcitinib ni imel vpliva na plodnost ali spermatogenezo pri samcih podgan (pri izpostavljenosti, ki je bila do 37-kratnik vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg). Povorcitinib je povzročil neželene učinke na plodnost pri samicah (nižji indeks plodnosti, manjše število rumenih telesc in mest implantacije ter povečane izgube pred implantacijo in po njej). Ti učinki so bili reverzibilni po prenehanju zdravljenja za 3 tedne. Pri izpostavljenostih, ki so bile enake 0,9-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg, niso opazili učinkov na plodnost.

V študijah embriofetalnega razvoja je peroralno dajanje povorcitiniba brejim samicam podgan in kuncev pri obeh vrstah živali povzročilo zmanjšanje preživetja zarodka in ploda (izguba po implantaciji) in zmanjšano telesno maso ploda. Pri podganah so opazili povečano incidenco pogostih skeletnih sprememb (rudimentarna 14. rebra). Malformacij ploda, ki bi bile neposredno povezane s povorcitinibom, niso opazili ne pri podganah ne pri kuncih. Pri kuncih so opazili povečano incidenco pogoste osnovne malformacije (omfalokela), ki je veljala za sekundarno učinkom na telesno maso ploda. Povorcitinib pri podganah in kuncih ni imel neželenih učinkov na embriofetalni razvoj pri izpostavljenostih, ki so bile enake do 4,1- oziroma 4,9-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg.

V študiji pred- in postnatalnega razvoja so breje samice podgan pri velikem odmerku (izpostavljenosti, enake 16-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg) kazale znake distocije s podaljšano kotitvijo, mladiči pa so imeli pri tem odmerku manjšo telesno maso in nižjo stopnjo preživetja v postnatalnem obdobju. Omejena uporaba prednjih in zadnjih okončin, konsistentna z ugotovitvami nepravilno rotiranih tačk in skeletnih sprememb s skrivljenimi ali narobe oblikovanimi kostmi okončin pri obdukciji je povzročila zgodnji pogin mladičev na postnatalni dan (PND) 21. Pri izpostavljenostih,

ki so bile enake 0,6-kratniku vrednosti AUC pri človeku pri MRHD 75 mg niso opazili toksičnosti za samice-matere ali razvoj. V obdobju dojenja so potrdili izpostavljenost povorcitinibu pri mladičih. Povprečno razmerje koncentracije povorcitiniba v plazmi pri F1 mladičih in F0 samicah 2 uri po odmerku na PND 10 je bilo od 0,08 do 0,2.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (tip A)
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon (E1208)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
trigliceridi, srednjeverižni
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (E464)
kopovidon (E1208)
titanov dioksid (E171)
makrogol (E1521)
trigliceridi, srednjeverižni
rdeči železov oksid (E172)
briljantno modra FCF (E133)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC-PCTFE/aluminija, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 28 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom zdravila Povofortay na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Cilj programa je povečanje ozaveščenosti zdravstvenih delavcev in bolnikov glede tveganj za pojav herpesa zostra ter drugih resnih in oportunističnih okužb, embriofetalne toksičnosti po izpostavljenosti in utero (tveganje v času nosečnosti), maligne bolezni, nemelanomskega raka kože, MACE in VTE ter o obvladovanju teh tveganj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Povofortay na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali oziroma uporabljali zdravilo Povofortay, imeli dostop do/prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv:

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:
• povzetek glavnih značilnosti zdravila,
• vodnik za zdravstvene delavce,
• kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- splošen uvodni del, da vodnik za zdravstvene delavce vsebuje pomembne informacije, ki so v pomoč pri pogovoru z bolniki, katerim zdravnik predpiše povorcitinib. Vodnik seznanja tudi z ukrepi, ki jih je mogoče uporabiti za zmanjševanje ključnih varnostnih tveganj pri uporabi povorcitiniba;
- navedbe o indikacijah in odmerjanju, ki poudarjajo pri katerih bolnikih se povorcitinib lahko uporablja;
- informacije za zdravstvene delavce o tem, da seznanijo bolnike s pomenom kartice za bolnika;
- uporaba pri bolnikih, starih 65 let in več:
    - informacije, ki poudarjajo tveganja pri teh bolnikih in uporabo 45 mg odmerka.

- *Tveganje za embriofetalno toksičnost po izpostavljenosti in utero*
    - informacije o tem, da so podatki o uporabi povorcitiniba pri nosečnicah omejeni;
    - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo pri ženskah v rodni dobi na podlagi naslednjega: povorcitinib je med nosečnostjo kontraindiciran, ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem s povorcitinibom in še 4 tedne po zadnjem odmerku zdravila uporabljajo učinkovito kontracepcijo, bolnicam pa je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca, če menijo, da bi lahko bile noseče, ali če potrdijo nosečnost.

- *Tveganje za herpes zoster*
    - informacije o tveganju za pojav herpesa zostra med zdravljenjem s povorcitinibom;
    - podrobne informacije o tem, kako je treba svetovati bolnikom glede znakov/simptomov okužbe, ki jih morajo poznati, da lahko bolniki hitro poiščejo medicinsko pomoč.

- *Tveganje za resne in oportunistične okužbe*
    - informacije o tveganju za okužbe med zdravljenjem s povorcitinibom;
    - podatek, da se povorcitiniba ne sme uporabljati pri bolnikih z aktivnimi resnimi sistemskimi okužbami;
    - informacije o povečanem tveganju za resne okužbe pri bolnikih, starih 65 let in več;
    - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za okužbo s specifičnimi kliničnimi ukrepi (katere laboratorijske parametre je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja s povorcitinibom, presejanje za tuberkulozo (TB), imunizacija bolnikov v skladu z lokalnimi smernicami in prekinitev zdravljenja s povorcitinibom, če se pojavi okužba);
    - informacije o tem, da se je treba tik pred in med zdravljenjem s povorcitinibom izogibati uporabi živih cepiv;
    - podrobne informacije o tem, kako je treba svetovati bolnikom glede znakov/simptomov okužbe, ki jih morajo poznati, da lahko bolniki hitro poiščejo medicinsko pomoč.

- *Tveganje za maligno bolezen in nemelanomski rak kože*
    - informacije o tem, da se sme pri bolnikih z velikim tveganjem za maligno bolezen povorcitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih

možnosti zdravljenja, vključno s primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje;
    - informacije, ki poudarjajo priporočilo za uporabo najnižjega učinkovitega odmerka (45 mg) pri bolnikih z dejavniki tveganja;
    - opomnik, da morajo bolniki opravljati redne preglede kože.

- *Tveganje za MACE (pomembne srčno-žilne neželene dogodke)*
    - informacije o tem, da se sme pri bolnikih z velikim tveganjem za MACE povorcitinib uporabljati samo, če ni na voljo nobenih drugih primernih možnosti zdravljenja, vključno s primeri bolnikov, pri katerih lahko obstaja veliko tveganje;
    - informacije, ki poudarjajo priporočilo za uporabo najnižjega učinkovitega odmerka (45 mg) pri bolnikih z dejavniki tveganja;
    - informacije, da je treba spremljati ravni lipidov in jih obravnavati v skladu s kliničnimi smernicami.

- *Tveganje za vensko trombembolijo*
    - primeri dejavnikov tveganja, zaradi katerih lahko pri bolniku obstaja večje tveganje za venski trombembolični dogodek (VTE, vključno z GVT in PE), in v katerih primerih je potrebna previdnost pri uporabi povorcitiniba;
    - informacije o tem, da je med zdravljenjem s povorcitinibom potrebna previdnost pri bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje;
    - informacije, ki poudarjajo priporočilo za uporabo najnižjega učinkovitega odmerka (45 mg) pri bolnikih z dejavniki tveganja;
    - informacije o tem, da je treba bolnike redno ocenjevati glede sprememb v tveganju za VTE;
    - informacije o tem, da je v primeru pojava kliničnih znakov globoke venske tromboze ali pljučne embolije treba zdravljenje s povorcitinibom prekiniti, bolnike oceniti in uvesti ustrezno zdravljenje za VTE.

Izobraževalno gradivo za bolnike mora vsebovati:
• navodilo za uporabo,
• kartico za bolnika.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo Povofortay;
- informacije, da mora imeti bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in jo mora pokazati zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo oskrbo (tj. zdravnikom, ki niso predpisali povorcitiniba, zdravstvenim delavcem nujne medicinske pomoči itn.);
- opis zdravila Povofortay (tj. kaj to zdravilo je in za kaj ga uporabljamo);
- tveganje za okužbe:
    - opis znakov/simptomov okužb, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca;
    - informacije za bolnike in zdravstvene delavce glede tveganja pri uporabi živih cepiv tik pred in med zdravljenjem z zdravilom Povofortay, vključno s primeri živih cepiv;
- tveganje za krvne strdke v venah ali pljučih:
    - opis znakov/simptomov krvnih strdkov v venah (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija), ki jih mora bolnik poznati, da lahko nemudoma poišče pomoč zdravstvenega delavca;
- tveganje za bolezen srca:
    - opis znakov/simptomov bolezni srca, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca;
- opomnik o tveganju za raka. Opomnik glede raka kože, da mora bolnik obvestiti zdravnika, če opazi kakršno koli novo tvorbo na koži;
- informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za izpostavljenost v nosečnosti za ženske v rodni dobi:

    - zdravilo Povofortay je med nosečnostjo kontraindicirano, ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Povofortay in še 4 tedne po prenehanju zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo, bolnicam pa je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca, če menijo, da bi lahko bile noseče, ali če potrdijo nosečnost;
        - opomnik, da je treba uporabljati kontracepcijo, da je zdravilo Povofortay kontraindicirano med nosečnostjo in da mora bolnica obvestiti zdravstvenega delavca, če zanosi med jemanjem zdravila Povofortay;
- informacije o tem, da je potrebno laboratorijsko spremljanje.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete
povorcitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg povorcitiniba (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2067/001 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2067/002 98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

povofortay 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Povofortay 45 mg tablete
povorcitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Incyte (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete
povorcitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 75 mg povorcitiniba (v obliki fosfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Tablete ne lomite, drobite ali žvečite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2067/003 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/26/2067/003 98 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

povofortay 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Povofortay 75 mg tablete
povorcitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Incyte (kot logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete
Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete
povorcitinib

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Povofortay in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Povofortay
3. Kako jemati zdravilo Povofortay
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Povofortay
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Povofortay in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Povofortay
Zdravilo Povofortay vsebuje učinkovino povorcitinib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janusove kinaze, ki pomagajo zmanjšati vnetje.

Zdravilo Povofortay se uporablja za zdravljenje bolezni, imenovane hidradenitis suppurativa, včasih pa ji rečemo tudi akne inversa. Uporablja se pri odraslih, pri katerih se bolezen ne izboljša dovolj z drugimi zdravili, poznanimi kot zdravila za zdravljenje z zaviralci TNF, ali ki ne morejo prejemati zdravljenja s temi zdravili.

Hidradenitis suppurativa je dolgotrajna vnetna bolezen kože, ki povzroča boleče spremembe, vključno z naslednjimi:
- vozliči (bulice),
- abscesi (mehurji, napolnjeni s tekočino),
- kanali (podkožni kanali, ki nastanejo, ko se bulice ali mehurji povežejo), iz katerih lahko izteka tekočina (izcedek), ki povzroča neprijeten vonj ali srbenje.

Najpogosteje prizadene specifične kožne predele, denimo pod dojkami, pazduhe, notranjo stran stegen, dimlje in ritnice. Na prizadetih predelih lahko pride do brazgotinjenja.

Učinkovina v zdravilu Povofortay, povorcitinib, deluje tako, da zmanjša aktivnost encima (beljakovine) v telesu, imenovanega "JAK1" (Janusova kinaza 1), ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem aktivnosti tega encima povorcitinib pomaga zmanjšati spremembe in bolečino, ki jih povzroča hidradenitis suppurativa.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Povofortay

Ne jemljite zdravila Povofortay
- če ste alergični na povorcitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate aktivno resno okužbo, vključno s tuberkulozo.
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom jemanja zdravila Povofortay se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- ste starejši od 65 let. Pri bolnikih, starih 65 let in več, lahko obstaja večje tveganje za okužbe, težave s srcem, vključno s srčnim infarktom, in nekatere vrste raka. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Povofortay primerno za vas.
- imate okužbo ali imate pogosto okužbe. Povejte zdravniku, če se vam pojavijo simptomi okužbe, kot so vročina, rane, ki se razlikujejo od tistih, ki so običajne za hidradenitis suppurativa, večja utrujenost kot običajno ali težave z zobmi. Zdravilo Povofortay lahko zmanjša sposobnost telesa, da se brani pred okužbami, in lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča verjetnost za novo okužbo. Če imate sladkorno bolezen ali ste stari 65 let ali več, lahko pri vas obstaja večja verjetnost za okužbe.
- imate ali ste imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z nekom, ki je imel tuberkulozo. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Povofortay pri vas opravil test za ugotavljanje tuberkuloze in ga morda ponovno opravil med zdravljenjem s tem zdravilom. Povejte zdravniku, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Povofortay pojavijo dolgotrajen kašelj ali vročina, nočno znojenje in izguba telesne mase, saj so to lahko znaki tuberkuloze.
- ste kdaj imeli okužbo z virusom herpes zoster (pasovec), saj zdravilo Povofortay lahko omogoči, da se ponovno pojavi. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, saj je to lahko znak pasovca.
- imate ali ste kdaj imeli hepatitis B ali hepatitis C.
- so vas pred kratkim cepili ali načrtujete cepljenje. To je potrebno, ker določena cepiva, znana kot živa cepiva, niso priporočljiva med uporabo zdravila Povofortay.
- imate ali ste v preteklosti imeli raka, kadite ali ste v preteklosti kadili. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Povofortay primerno za vas.
- Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Povofortay, so opazili primere nemelanomskega raka kože. Zdravnik vam bo morda priporočil, da med jemanjem zdravila Povofortay opravljate redne preglede kože. Obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavijo nove kožne lezije oziroma se spremeni videz obstoječih kožnih lezij.
- imate ali ste imeli težave s srcem. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Povofortay primerno za vas.
- ste v preteklosti imeli krvne strdke v venah nog (globoko vensko trombozo) ali pljučih (pljučno embolijo) ali imate povečano tveganje za njihov pojav (na primer, če ste pred kratkim imeli večji kirurški poseg, če uporabljate hormonske kontraceptive oziroma prejemate hormonsko nadomestno zdravljenje ali če so pri vas ali vaših ožjih sorodnikih ugotovili motnjo strjevanja krvi). Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Povofortay primerno za vas. Posvetujte se z zdravnikom, če se vam pojavi otekanje noge ali roke, bolečina ali občutljivost v nogi ali pordelost ali sprememba barve v nogi ali roki, bolečina v prsnem košu ali bolečina v zgornjem delu hrbtenice, kratka sapa ali težave z dihanjem, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah.

Krvne preiskave
Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Povofortay in med njim opravljal krvne preiskave ter po potrebi morda prilagodil zdravljenje.

Otroci in mladostniki
Zdravila Povofortay ne dajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj ga niso preučevali pri tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Povofortay
Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je potrebno, ker nekatera zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Povofortay ali povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov. Zelo pomembno je, da se posvetujete s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:
- klaritromicin, rifampicin ali eritromicin: zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol ali flukonazol: zdravila za zdravljenje glivičnih okužb
- cenobamat, fenobarbital, fenitoin ali primidon: zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov
- metamizol: zdravilo za zdravljenje bolečin
- ciklosporin, biološki imunomodulatorji ali druga sistemska zdravila za zaviranje Janusove kinaze: zdravila, ki vplivajo na imunski sistem

Nosečnost, dojenje in plodnost
Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija (preprečevanje zanositve) pri ženskah
Če lahko zanosite, morate med zdravljenjem z zdravilom Povofortay in vsaj še 4 tedne po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Zdravnik vam lahko svetuje glede primernih metod kontracepcije.

Nosečnost
Ne uporabljajte zdravila Povofortay, če ste noseči, saj lahko škoduje nerojenemu dojenčku. Če zanosite ali menite, da ste med zdravljenjem zanosili, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje
Zdravila Povofortay ne uporabljajte med dojenjem, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko ali povzroča učinke pri dojenih otrocih.

Plodnost
Vpliva povorcitiniba na plodnost pri ljudeh niso preučevali. Študije na živalih kažejo, da lahko zdravilo Povofortay povzroči začasne težave s plodnostjo pri ženskah, ki lahko zanosijo. Ta učinek je reverzibilen po prenehanju zdravljenja.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Ni pričakovati, da bi zdravilo Povofortay imelo vpliv na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Povofortay vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

3. Kako jemati zdravilo Povofortay

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek
Priporočeni odmerek zdravila Povofortay je 45 mg ali 75 mg enkrat na dan. Zdravnik bo glede na stanje vaše bolezni in zdravstveno anamnezo določil, kateri odmerek je pravi za vas. Glede na vaš odziv lahko zdravnik priporoči nadaljnja prilagajanja odmerka.

Tableto pogoltnite celo bodisi s hrano ali brez nje. Tablete ne drobite, lomite ali žvečite.

Zdravnik bo določil, kako dolgo morate jemati zdravilo Povofortay.

Če se vam po 12 tednih zdravljenja bolezen ne izboljša, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Povofortay, kot bi smeli
Čim hitreje se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Povofortay
- Če je do vašega naslednjega odmerka 12 ur ali več, vzemite pozabljeni odmerek takoj, ko se spomnite.
- Če je do vašega naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Povofortay
Zdravila Povofortay ne prenehajte jemati brez predhodnega posvetovanja z zdravnikom. Če boste prenehali z zdravljenjem, se vam lahko ponovno pojavijo simptomi hidradenitis suppurativa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
- okužbe zgornjih dihal (nos in žrelo)
- akne

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
- vnetje lasnih mešičkov (folikulitis)
- okužba sečil
- visoka vrednost maščob v krvi (holesterol), ugotovljena pri krvnih preiskavah
- glavobol
- povišana raven kreatin-fosfokinaze (CPK) v krvi (encima, ki se sprošča v kri pri poškodbi mišic)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- pasovec (herpes zoster; boleč izpuščaj z mehurji na enem predelu telesa)
- majhno število belih krvnih celic, ugotovljeno pri krvnih preiskavah
- majhno število krvnih ploščic, ugotovljeno pri krvnih preiskavah
- zvišani jetrni encimi v krvi, ugotovljeni pri krvnih preiskavah (zvišane vrednosti ALT in AST)

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Povofortay

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Povofortay
Učinkovina je povorcitinib.

Povofortay 45 mg tablete
- Ena tableta vsebuje povorcitinibijev fosfat, kar ustreza 45 mg povorcitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (tip A), hipromeloza in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Povofortay vsebuje natrij«)
  - filmska obloga: hipromeloza (E464), kopovidon (E1208), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), trigliceridi (srednjeverižni), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

Povofortay 75 mg tablete
- Ena tableta vsebuje povorcitinibijev fosfat, kar ustreza 75 mg povorcitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
  - jedro tablete: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob (tip A), hipromeloza in magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Povofortay vsebuje natrij«)
  - filmska obloga: hipromeloza (E464), kopovidon (E1208), titanov dioksid (E171), makrogol (E1521), trigliceridi (srednjeverižni), briljantno modra FCF (E133) in rdeči železov oksid (E172)

Izgled zdravila Povofortay in vsebina pakiranja
Zdravilo Povofortay 45 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate do rožnate, ovalne tablete velikosti približno 16 mm x 8 mm, z vtisnjeno oznako »INCY« na eni strani in »45« na drugi strani.

Zdravilo Povofortay 75 mg filmsko obložene tablete so svetlo vijoličaste do vijoličaste, ovalne tablete velikosti približno 16 mm x 8 mm, z vtisnjeno oznako »INCY« na eni strani in »75« na drugi strani.

Tablete so na voljo v pretisnih omotih iz PVC-PCTFE/aluminija. Ena škatla vsebuje 28 ali 98 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec
Incyte Biosciences Distribution B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.