Povofortay 45 mg / 75 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Povofortay 45 mg Filmtabletten
Povofortay 75 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Povofortay 45 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 45 mg Povorcitinib (als Phosphat).

Povofortay 75 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 75 mg Povorcitinib (als Phosphat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Povofortay 45 mg Filmtabletten

Hellrosa bis rosa, ovale Tablette, ca. 16 mm × 8 mm mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „45“ auf der anderen.

Povofortay 75 mg Filmtabletten

Hellviolette bis violette, ovale Tablette, ca. 16 mm × 8 mm mit der Prägung „INCY“ auf der einen Seite und „75“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Povofortay wird angewendet zur Behandlung der aktiven mittelschweren bis schweren Hidradenitis suppurativa (Acne inversa) bei Erwachsenen, die auf eine Anti-TNF-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen oder bei denen diese kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von Hidradenitis suppurativa erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die Dosis beträgt einmal täglich 45 mg oder 75 mg, je nach den individuellen Merkmalen des Patienten:

- Eine Dosis von einmal täglich 45 mg wird für Patienten mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und Malignität empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Dosis von einmal täglich 75 mg kann für Patienten mit hoher Krankheitslast geeignet sein, bei denen kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Malignität besteht (siehe Abschnitt 4.4).
- Eine Dosis von einmal täglich 75 mg kann auch für Patienten geeignet sein, die auf eine Dosis von einmal täglich 45 mg nicht ausreichend ansprechen.
- Es sollte die niedrigste wirksame Dosis zur Aufrechterhaltung des Ansprechens verabreicht werden.

Bei Patienten, bei denen nach 12 Wochen Behandlung keine Anzeichen für einen therapeutischen Nutzen festgestellt wurden, sollte ein Abbruch der Behandlung erwogen werden. Bei Patienten, die in Woche 12 ein erstes partielles Ansprechen zeigen, kann sich der Zustand bei Fortsetzung der Behandlung anschließend weiter verbessern.

Ist eine erneute Behandlung mit Povorcitinib angezeigt, sollten die oben genannten Empfehlungen zur Dosierung und Behandlungsdauer befolgt werden.

Behandlungseinleitung
Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l, einer absoluten Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count, ANC*) < 1 × 10^3/mm^3 oder einem Hämoglobinwert unter 8 g/dl (siehe Abschnitt 4.4) sollte keine Behandlung mit Povorcitinib eingeleitet werden.

Überwachung der Laborwerte
Hinweise zur Überwachung der Laborwerte sowie zur Einleitung oder Unterbrechung der Dosierung sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Behandlungsunterbrechung
Wenn bei einem Patienten eine schwerwiegende Infektion auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Behandlung der in Tabelle 1 beschriebenen Laborwertabweichungen kann eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein.

Vergessene Einnahme
Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten die Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, bis zur nächsten Dosis sind es weniger als 12 Stunden; in diesem Fall sollte der Patient die ausgelassene Dosis nicht nachholen. Danach sollte die Einnahme zum regulären Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Wechselwirkungen
Bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei chronischer Einnahme starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung, einschließlich Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (*end stage renal disease, ESRD*), ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionseinschränkung
Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Leberfunktionseinschränkung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh C) Leberfunktionseinschränkung beträgt die empfohlene Höchstdosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es gibt zur Behandlung von Hidradenitis suppurativa keinen relevanten Nutzen von Povorcitinib bei Kindern unter 12 Jahren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Povorcitinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Tabletten müssen im Ganzen geschluckt und

Tabelle 1: Laboruntersuchungen und Anleitung zur Überwachung

Laboruntersuchung	Vorgehensweise	Anleitung zur Überwachung
Vollständiges Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl, Hämoglobin (Hb)-Wert und absolute Neutrophilenzahl (ANC)	Die Behandlung sollte bei einer Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Thrombozytenzahl wieder über diesen Wert steigt.	Vor der Behandlungseinleitung und danach entsprechend der jeweiligen Patientenbehandlung.
	Die Behandlung sollte bei einem Hb-Wert < 8 g/dl unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald der Hb-Wert wieder über diesen Wert steigt.	
	Die Behandlung sollte bei einer ANC < 1 × 10^3/mm^3 unterbrochen werden. Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Neutrophilenzahl wieder über diesen Wert steigt.	
Lipidwerte	Die Patienten sollten gemäß den klinischen Leitlinien zur Hyperlipidämie überwacht werden.	

dürfen nicht geteilt, zerkleinert oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Aktive schwerwiegende systemische Infektionen, einschließlich aktiver Tuberkulose (TB) (siehe Abschnitt 4.4).
Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Povorcitinib sollte bei den folgenden Patienten nur angewendet werden, wenn es keine geeigneten Behandlungsalternativen gibt:
- Ab 65 Jahren;
- Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie derzeitige oder ehemalige Langzeitraucher);
- Patienten mit Risikofaktoren für Malignität (z. B. bestehende Malignität oder Malignität in der Vorgeschichte).

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurden Infektionen, darunter auch schwerwiegende Infektionen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Da ältere Menschen und Diabetiker generell eine höhere Infektionsinzidenz aufweisen, ist bei der Behandlung von älteren Menschen und Patienten mit Diabetes Vorsicht geboten. Bei Patienten ab 65 Jahren sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit einer aktiven, schwerwiegenden Infektion darf die Behandlung mit Povorcitinib nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Vor Beginn der Behandlung mit Povorcitinib sollten Nutzen und Risiken der Behandlung bei den folgenden Patienten abgewogen werden:
- mit chronischen oder wiederholt auftretenden Infektionen
- die Tuberkulose (TB) ausgesetzt waren
- mit einer schwerwiegenden oder opportunistischen Infektion in der Vorgeschichte
- die in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen gelebt haben oder dorthin gereist sind; oder
- mit Grunderkrankungen, die sie anfällig für Infektionen machen können.

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Povorcitinib engmaschig auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Bei einem Patienten, bei dem während der Behandlung eine neue Infektion auftritt, sollten umgehend umfassende diagnostische Untersuchungen durchgeführt und eine geeignete antimikrobielle Therapie eingeleitet werden. Der Patient sollte engmaschig überwacht werden, und die Behandlung mit Povorcitinib sollte unterbrochen werden, wenn der Patient nicht auf die Standardtherapie anspricht. Die Behandlung mit Povorcitinib kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Tuberkulose
Patienten sollten vor Beginn einer Therapie mit Povorcitinib auf Tuberkulose untersucht werden. Povorcitinib darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit zuvor unbehandelter latenter TB oder mit Risikofaktoren für eine TB-Infektion sollte vor Beginn der Behandlung mit Povorcitinib eine TB-Therapie in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten auf das Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Tuberkulose überwacht werden.

Virusreaktivierung
In klinischen Studien wurden Virusreaktivierungen berichtet, darunter Fälle von Herpesvirusreaktivierung (z. B. Herpes zoster) (siehe Abschnitt 4.8). Tritt bei einem Patienten Herpes zoster auf, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden, bis die Erkrankung abgeklungen ist.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Povorcitinib sollte gemäß den klinischen Leitlinien ein Screening auf virale Hepatitis sowie eine Überwachung auf Reaktivierung durchgeführt werden. Patienten mit Nachweis einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion wurden aus den Studien mit Povorcitinib ausgeschlossen. Liegen Anzeichen einer Reaktivierung vor, sollte ein Hepatologe hinzugezogen werden.

Malignität

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren, darunter auch Povorcitinib, erhielten, wurden bösartige Tumoren beobachtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem weiteren oralen JAK-Inhibitor) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter ab 50 Jahren, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an Malignitäten beobachtet, insbesondere Lungenkrebs, Lymphome und nicht-melanozytärer Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer, NMSC*).

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren, bei Patienten, die derzeit rauchen oder früher lange Zeit geraucht haben sowie bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignität (z. B. derzeit eine Malignität oder eine Malignität in der Vorgeschichte) sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC)
Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurde nichtmelanozytärer Hautkrebs beobachtet. Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei allen Patienten empfohlen, insbesondere denjenigen mit erhöhtem Hautkrebsrisiko.

Venöse Thromboembolien (VTE)

Bei Patienten, die mit Povorcitinib behandelt wurden, wurden Fälle tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien berichtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) wurde bei Patienten mit rheumatoider Arthritis im Alter ab 50 Jahren, die mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine dosisabhängige höhere Rate an venösen Thromboembolien, einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie, beobachtet.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Malignität (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse“ und „Malignität“) sollte Povorcitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, die nicht kardiovaskulärer Natur sind oder mit einer Malignität zusammenhängen, sollte Povorcitinib mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, die weder kardiovaskulärer Natur sind noch mit Malignität in Zusammenhang stehen, zählen frühere venöse Thromboembolien, Patienten, die sich einer größeren Operation unterziehen, Immobilisierung, die Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva oder eine Hormonersatztherapie sowie erbliche Gerinnungsstörungen.

Die Patienten sollten während der Behandlung mit Povorcitinib regelmäßig erneut untersucht werden, um Veränderungen des Risikos für venöse Thromboembolien festzustellen.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer venösen Thromboembolie sind umgehend zu untersuchen und die Behandlung mit Povorcitinib bei Patienten mit Verdacht auf eine venöse Thromboembolie ist unabhängig von der Dosis abzubrechen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten, die Povorcitinib einnahmen, wurden schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet.

In einer groß angelegten, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) bei rheumatoider Arthritis wurde bei Patienten ab 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor, die mit Tofacitinib behandelt wurden, im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate an schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen beobachtet, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Daher sollte Povorcitinib bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, bei Patienten, die derzeit rauchen oder in der Vergangenheit über einen längeren Zeitraum geraucht haben, sowie bei Patienten mit atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Hämatologische Anomalien

In den klinischen Studien mit Povorcitinib wurden Thrombozytenzahlen von < 50 × 10^9/l, eine ANC < 1 × 10^3/mm^3 sowie ein Hämoglobinwert < 8 g/dl berichtet. Bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50 × 10^9/l, einer ANC < 1 × 10^3/mm^3 oder einem Hämoglobinwert < 8 g/dl sollte die Behandlung nicht begonnen oder sollte unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor Beginn der Behandlung und danach sollten die Blutwerte anhand eines vollständigen Blutbildes entsprechend der individuellen Patientenversorgung überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Lipidwerte

Bei mit Povorcitinib behandelten Patienten wurden im Vergleich zu Placebo dosisabhängige Erhöhungen der Blutfettwerte berichtet. Patienten mit abnormalen Lipidwerten sollten entsprechend den klinischen Leitlinien weiter überwacht und behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Auswirkungen dieser erhöhten Lipidwerte auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind bislang nicht geklärt.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf eine Impfung bei Patienten vor, die Povorcitinib erhalten. Die Verwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während der Behandlung oder unmittelbar davor vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel wird empfohlen, den Impfschutz der Patienten gemäß den aktuellen Impfempfehlungen auf den neuesten Stand zu bringen, einschließlich prophylaktischer Herpes-Zoster-Impfungen.

Anwendung bei Patienten im Alter ab 65 Jahren

Angesichts des erhöhten Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Malignitäten, schwere Infektionen und die Gesamtmortalität bei Patienten ab 65 Jahren, wie es in einer groß angelegten, randomisierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) beobachtet wurde, sollte Povorcitinib bei diesen Patienten nur dann angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen.

Immunsuppressiva

Die Kombination mit biologischen Immunmodulatoren, starken Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder anderen Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) wurde bislang nicht untersucht. Von einer gleichzeitigen Anwendung mit Povorcitinib wird abgeraten, da das Risiko einer additiven Immunsuppression nicht ausgeschlossen werden kann.

Kombination mit starken CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei langfristiger Anwendung starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglichkeit, dass andere Arzneimittel die Pharmakokinetik von Povorcitinib beeinflussen

Povorcitinib wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Daher kann die Plasmaexposition von Povorcitinib durch Arzneimittel beeinflusst werden, die CYP3A4 stark inhibieren oder induzieren.

Gleichzeitige Verabreichung mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren

Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist erhöht, wenn es zusammen mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren (wie Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol und Voriconazol) verabreicht wird. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Povorcitinib und Itraconazol zu einem Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib um 83 %, ohne dass dies klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die C_{max} von Povorcitinib hatte. Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit starken systemischen CYP3A4-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 45 mg (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Verabreichung mit moderaten systemischen CYP3A4-Inhibitoren

Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist erhöht, wenn es zusammen mit moderaten systemischen CYP3A4-Inhibitoren (wie Erythromycin und Fluconazol) verabreicht wird. Anhand einer physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellierung wird prognostiziert, dass diese Inhibitoren die $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib erhöhen, ohne dass dies klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die C_{max} von Povorcitinib hat. Bei Patienten, die moderate systemische CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, ist keine Dosisanpassung von Povorcitinib erforderlich.

Gleichzeitige Verabreichung mit starken systemischen CYP3A4-Induktoren

Die Exposition gegenüber Povorcitinib ist bei gleichzeitiger Verabreichung von starken systemischen CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin und Phenytoin) verringert, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Povorcitinib führen kann. In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Verabreichung von Povorcitinib und Rifampicin zu einer Verringerung der C_{max} und der $AUC_{0-\infty}$ von Povorcitinib um etwa 46 % bzw. 80 %. Die gleichzeitige Gabe von Povorcitinib bei chronischer Einnahme starker systemischer CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Verabreichung von moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren

Die Exposition gegenüber Povorcitinib kann sich bei gleichzeitiger Verabreichung von moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren (wie Cenobamat, Metamizol, Phenobarbital und Primidon) verringern, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von Povorcitinib führen kann. Das physiologisch basierte pharmakokinetische Modell sagte voraus, dass die gleichzeitige Verabreichung von Povorcitinib nach mehrmaliger Gabe von Efavirenz (einem moderaten CYP3A4-Induktor) zu einer Abnahme der C_{max} und der AUC von Povorcitinib um etwa 15 % bzw. 58 % führte. Patienten sollten hinsichtlich Veränderungen der Krankheitsaktivität überwacht werden, wenn Povorcitinib zusammen mit moderaten systemischen CYP3A4-Induktoren verabreicht wird.

Potenzielle Auswirkungen von Povorcitinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Povorcitinib führte zu keinen klinisch signifikanten Veränderungen der Exposition von oralen Kontrazeptiva (z. B. Levonorgestrel und Ethinylöstradiol) oder Substraten des Efflux-Transporters BCRP (z. B. Rosuvastatin) sowie der renalen Transporter OCT2/MATE1/MATE2-K (z. B. Metformin).

In vitro wirkt Povorcitinib als Hemmer des P-Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Verabreichung von Digoxin (einem empfindlichen P-gp-Substrat) mit einer Einzeldosis von 75 mg Povorcitinib erhöhte die AUC_{0-t} und die C_{max} von Digoxin im Vergleich zur Monotherapie um etwa 26 % bzw. 38 %. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Povorcitinib und Digoxin ist Vorsicht geboten. Die Wirkung von Povorcitinib auf die Pharmakokinetik anderer P-gp-Substrate wurde nicht untersucht. Es ist Vorsicht geboten, da die Konzentrationen von P-gp-Substraten mit einem engen therapeutischen Index, wie beispielsweise Dabigatran, ansteigen können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Povorcitinib und mindestens 4 Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Povofortay bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Povorcitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Povofortay während der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Povorcitinib oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die vorliegenden tierexperimentellen Daten deuten darauf hin, dass es während der Laktation zu einer Exposition gegenüber Povorcitinib kommen kann (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Povofortay ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Auswirkungen von Povorcitinib auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. In Studien an Ratten hatte Povorcitinib keine Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere, führte jedoch zu reversiblen Auswirkungen auf die Fertilität der weiblichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

Povofortay 45 mg / 75 mg Filmtabletten

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Povofortay hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Infektionen der oberen Atemwege (14,0 %) und Akne (11,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen von Povorcitinib basieren auf den Erfahrungen aus klinischen Studien (Tabelle 2). Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100).

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) wurden über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen Infektionen bei 28,2 % der mit 45 mg Povorcitinib behandelten Patienten, bei 35 % der mit 75 mg Povorcitinib behandelten Patienten und bei 24,9 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Die meisten Infektionen waren nicht schwerwiegend, von leichter bis mittelschwerer Ausprägung und führten nicht zum Absetzen von Povorcitinib. Die Häufigkeit von Patienten, die infektionsbedingte Nebenwirkungen in den 45-mg- und 75-mg-Gruppen im Vergleich zur Placebo-Gruppe meldeten, war wie folgt: Infektionen der oberen Atemwege (13,3 % bzw. 14,7 % gegenüber 10,1 %), Follikulitis (1,2 % bzw. 3,7 % gegenüber 1 %), Harnwegsinfektionen (3,4 % und 2,2 % gegenüber 1,5 %), Herpes zoster (0,5 % und 0,7 % gegenüber 0 %). Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen wurden Infektionen bei 49,2 % der Patienten (65,2 pro 100 Patientenjahre), die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, sowie bei 55,1 % der Patienten (71,9 pro 100 Patientenjahre), die mit 75 mg Povorcitinib behandelt wurden, gemeldet.

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) betrafen die meisten Herpes-Zoster-Ereignisse ein einzelnes Dermatom, waren nicht schwerwiegend, wiesen einen leichten bis mittelschweren Schweregrad auf und führten nicht zum Abbruch der Behandlung mit Povorcitinib. Über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen betrug die Inzidenzrate von Herpes zoster bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,2 pro 100 Patientenjahre, bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 3,3 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die ein Placebo erhielten, 0 pro 100 Patientenjahre. Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen betrug die Inzidenzrate von Herpes zoster bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,5 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 2,6 pro 100 Patientenjahre.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege[a]
	Häufig	Follikulitis, Harnwegsinfektion
	Gelegentlich	Herpes zoster[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperlipidämie[c]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Akne[d]
Untersuchungen	Häufig	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht
	Gelegentlich	Alaninaminotransferase erhöht > 3 × ULN[e], Aspartataminotransferase erhöht > 3 × ULN[e]

[a] Einschließlich Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Atemwegsinfektion und Schmerzen im Oropharynx.
[b] Einschließlich Herpes zoster und ophthalmischer Zoster. Siehe unten unter „*Infektionen*".
[c] Einschließlich Hyperlipidämie, Dyslipidämie und Hypercholesterinämie.
[d] Einschließlich Akne, akneiforme Dermatitis und Akne cystica.
[e] Einschließlich Veränderungen, die während der Überwachung der Laborwerte festgestellt wurden.

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen betrug die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen 0 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 2,2 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, lag sie bei 6,6 pro 100 Patientenjahre. Während des gesamten Behandlungszeitraums von bis zu 54 Wochen betrug die Inzidenzrate schwerwiegender Infektionen bei Patienten, die mit 45 mg Povorcitinib behandelt wurden, 1,1 pro 100 Patientenjahre und bei Patienten, die mit 75 mg behandelt wurden, 2,6 pro 100 Patientenjahre.

Erhöhter CPK-Wert

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen wurde bei 3,2 % der mit 45 mg Povorcitinib behandelten Patienten, bei 2,7 % der mit 75 mg Povorcitinib behandelten Patienten und bei 0,7 % der mit Placebo behandelten Patienten ein Anstieg der Kreatinphosphokinase (*creatine phosphokinase, CPK*) -Werte im Blut festgestellt. Die meisten Anstiege waren vorübergehend, und keiner führte zu einem Abbruch der Behandlung.

Erhöhte Lipidwerte

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) kam es über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen im Vergleich zum Placebo zu einem dosisabhängigen Anstieg des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-c), des Gesamtcholesterins und des High-Density-Lipoprotein-Cholesterins (HDL-c). Die Werte stiegen innerhalb von 6 Wochen an und blieben danach bis Woche 54 stabil. Bei den mit Povorcitinib behandelten Patienten zeigten sich im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten keine nennenswerten Veränderungen des HDL/LDL-Verhältnisses oder der Triglyceridwerte. Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperlipidämie traten bei 2,7 % der Patienten auf, die 45 mg Povorcitinib erhielten, bei 2,0 % der Patienten, die 75 mg erhielten, und bei 2,2 % der Patienten, die Placebo erhielten; keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Neutropenie

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) trat über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen bei 0,2 % der mit 75 mg behandelten Patienten und bei 0,0 % der mit 45 mg oder Placebo behandelten Patienten eine Neutropenie auf. Die dosisabhängigen Veränderungen der Neutrophilenzahl waren vorübergehend und traten innerhalb von 3 Wochen auf; danach ging die Neutrophilenzahl trotz fortgesetzter Therapie wieder in Richtung des Ausgangswerts zurück. Es gab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Neutropenie und dem Auftreten schwerwiegender Infektionen.

Thrombozytopenie

In placebokontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) trat über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen bei 1,0 % der mit 75 mg behandelten Patienten und bei 0,0 % der mit 45 mg oder Placebo behandelten Patienten eine Thrombozytopenie auf. Die dosisabhängigen Veränderungen der Thrombozytenzahl waren vorübergehend und traten innerhalb von 3 Wochen auf; danach ging die Thrombozytenzahl trotz fortgesetzter Therapie wieder in Richtung des Ausgangswerts zurück.

Erhöhte Transaminasen

In Placebo-kontrollierten Studien (STOP-HS1 und STOP-HS2) traten über einen Zeitraum von bis zu 12 Wochen Erhöhungen der ALT-Werte (> 3 × ULN) bei 0,7 % der mit 75 mg behandelten Patienten, bei 0,2 % der mit 45 mg behandelten Patienten sowie bei 0,0 % der mit Placebo behandelten Patienten

auf. Erhöhte AST-Werte (> 3 × ULN) traten bei 0,5 % der mit 75 mg oder 45 mg behandelten Patienten und bei 0,2 % der mit Placebo behandelten Patienten auf. Die meisten Erhöhungen waren vorübergehend.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Povorcitinib wurde in klinischen Studien in oraler Form in Einzeldosen von bis zu 450 mg einmal täglich (das 6-Fache der empfohlenen Humandosis von 75 mg einmal täglich) sowie in Mehrfachdosen von bis zu 120 mg einmal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen verabreicht. Die Nebenwirkungen waren mit denen bei niedrigeren Dosierungen vergleichbar und es wurden keine spezifischen Toxizitäten festgestellt. Pharmakokinetische Daten bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern deuten darauf hin, dass voraussichtlich mehr als 90 % der verabreichten Dosis von bis zu 450 mg nach 5 Tagen ausgeschieden sind.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8) und unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Povorcitinib ist ein Janus-Kinase (JAK)-1-Inhibitor. JAK1 gehört zur JAK-Familie intrazellulärer Enzyme, zu der auch JAK2, JAK3 und die Tyrosinkinase 2 (TYK2) gehören. JAKs leiten Signale weiter, die durch Wechselwirkungen zwischen Zytokin- oder Wachstumsfaktorrezeptoren an der Zellmembran entstehen. Innerhalb des Signalwegs phosphorylieren und aktivieren JAKs die Signaltransduktoren und Transkriptionsaktivatoren (STATs), die die Genexpression modulieren. Dies beeinflusst, abhängig von den jeweils beteiligten JAK-Isoformen, zelluläre Prozesse der Immunzellfunktion und der Hämatopoese. Povorcitinib moduliert den JAK1-Signalweg und verhindert so die Phosphorylierung und Aktivierung der damit verbundenen STATs.
Durch die Hemmung der Aktivierung von Immunzellen durch JAK1-abhängige Zytokine (wie IL-6, IL-2, IL-22) mildert Povorcitinib die bei Hidradenitis suppurativa auftretenden Haut- und systemischen Entzündungen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Hemmung der IL-6-induzierten STAT3-Phosphorylierung
Bei gesunden Studienteilnehmern führte die orale Verabreichung von Povorcitinib zu einer dosisabhängigen Hemmung von IL-6-induziertem pSTAT3, einem pharmakodynamischen Marker der JAK1-Signalübertragung. Die größte Hemmung wurde 1 bis 6 Stunden nach der Verabreichung beobachtet.

Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)
Bereits beim ersten Studienbesuch (Woche 3) wurden unter der Behandlung mit Povorcitinib Abnahmen des Serum-hsCRP-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert beobachtet; hsCRP ist ein Entzündungsmarker, der in erster Linie durch die IL-6-Signalübertragung über den JAK1-Signalweg induziert wird.

Kardiale Elektrophysiologie
Das Potenzial von Povorcitinib zur Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei gesunden Studienteilnehmern, die im Rahmen einer Placebo- und positiv-kontrollierten, umfassenden QT-Studie eine Einzeldosis von 450 mg Povorcitinib erhielten, untersucht. Es wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Povorcitinib wurden in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien, STOP-HS1 und STOP-HS2, an 1227 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) untersucht. Bei den Patienten bestand seit mindestens 3 Monaten die Diagnose HS (Hurley-Stadium II oder III) und sie mussten zu Studienbeginn mindestens 5 entzündliche Läsionen (d. h. die Anzahl der Abszesse plus die Anzahl der entzündlichen Knoten) in mindestens 2 anatomischen Bereichen aufweisen. Die Patienten hatten in der Vorgeschichte unzureichend auf eine mindestens dreimonatige Behandlung mit einer oder mehreren konventionellen systemischen Therapien (orales Antibiotikum oder biologisches Arzneimittel) gegen HS angesprochen, vertrugen eine konventionelle systemische Therapie bei HS nicht bzw. bei ihnen bestand eine Gegenanzeige gegen eine solche Therapie. Alle Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung erhalten; davon hatten 96 % zuvor eine orale Antibiotikatherapie und 37 % eine biologische Therapie (überwiegend Adalimumab) erhalten. Die gepoolte Post-Anti-TNF-Population umfasste insgesamt 330 Patienten, definiert als Patienten mit einer Vorgeschichte eines unzureichenden Ansprechens auf eine mindestens 3-monatige Behandlung mit einem oder mehreren Anti-TNF-Biologika bei HS oder mit nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber bzw. Kontraindikation für ein Anti-TNF-Biologikum bei HS.

In den Studien STOP-HS1 und STOP-HS2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder einmal täglich 45 mg Povorcitinib, einmal täglich 75 mg Povorcitinib über 54 Wochen oder bis Woche 12 einmal täglich ein Placebo, gefolgt von einmal täglich 45 mg Povorcitinib oder einmal täglich 75 mg Povorcitinib bis Woche 54. Zur Bewertung des Einsatzes von Povorcitinib als Monotherapie war die gleichzeitige systemische Antibiotikagabe bei HS während des placebokontrollierten Zeitraums nicht zulässig, außer als Rescue-Therapie (diese Patienten wurden als Nicht-Responder eingestuft).

Der primäre Endpunkt in beiden Studien war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein Ansprechen gemäß den Kriterien für Hidradenitis Suppurativa Clinical Response 50 (HiSCR50) erreichten, d. h. eine Verringerung der Gesamtzahl der Abszesse und entzündlichen Knoten um mindestens 50 %, ohne dass die Anzahl der Abszesse oder Tunnelgänge im Vergleich zum Ausgangswert anstieg. Zu den wichtigsten sekundären Endpunkten zählten der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein HiSCR75-Ansprechen erreichten, der Anteil der Patienten, die in Woche 12 einen NRS30-Wert für Hautschmerzen erreichten (bei den Patienten mit einem Ausgangswert von ≥ 3 auf der numerischen Bewertungsskala für Hautschmerzen (NRS)), sowie der Anteil der Patienten, bei denen bis Woche 12 ein Schub auftrat.

Im Voraus geplante Analysen liefern Daten zur angegebenen Population nach Anti-TNF-Behandlung. Im Rahmen der Studie STOP-HS1 wurden 608 Patienten untersucht, im Rahmen der Studie STOP-HS2 waren es 619 Patienten, von denen 154 Patienten (25,3 %) bzw. 176 Patienten (28,4 %) zur Post-Anti-TNF-Population gehörten. Die Ausgangsmerkmale dieser Gruppe waren in beiden Studien einheitlich und spiegelten eine Population mit mittelschwerer bis schwerer HS wider. In der gepoolten Population nach Anti-TNF-Behandlung war Adalimumab das am häufigsten verabreichte Biologikum in der Vorbehandlung, und 87,6 % der Patienten hatten zuvor eine orale Antibiotikatherapie erhalten. Die Patienten wiesen eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 12,3 Jahren auf. Der Anteil der Patienten im Hurley-Stadium II und III betrug 52 % (48,7 % in der STOP-HS1-Studie und 55,1 % in der STOP-HS-2-Studie) bzw. 48 % (51,3 % in der STOP-HS1-Studie und 44,9 % in der STOP-HS-2-Studie). Die durchschnittliche Anzahl der Abszesse und entzündlichen Knoten (AN) betrug 14,4 und die durchschnittliche Anzahl der Tunnelgänge lag bei 3,7. Der mittlere NRS-Wert für Hautschmerzen lag bei 6,0. 63 % der Patienten waren weiblich, und das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 38,6 Jahre. 73 % der Patienten waren weiß, und 14 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Die meisten Patienten waren aktuelle (45,5 %) oder ehemalige (17,9 %) Raucher und wiesen einen BMI von ≥ 30 kg/m^2 auf (61,5 %).

Klinisches Ansprechen in der Post-Anti-TNF-Population
Die Behandlung mit Povorcitinib führte in Woche 12 im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität (Tabelle 3). In der gepoolten Patientenpopulation nach einer Anti-TNF-Therapie war der Anteil der Patienten, die in Woche 12 ein HiSCR50-Ansprechen erreichten, in den Povorcitinib-Gruppen mit 45 mg und 75 mg größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 3). Die klinischen Ansprechraten hielten bis Woche 54 an.

Siehe Tabelle 3

Klinisches Ansprechen in der gesamten ITT-Population
Der primäre Endpunkt (HiSCR50 in Woche 12) in der gesamten ITT-Population war sowohl in der STOP-HS1- als auch in der STOP-HS2-Studie sowie bei beiden Povorcitinib-Dosierungen (45 mg und 75 mg) statistisch signifikant.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Povofortay eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Hidradenitis suppurativa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Tabelle 3: Ansprechen in den Studien STOP-HS1 und STOP-HS2 in Woche 12 (Anti-TNF-vorbehandelte ITT-Population)

	Gepoolte Daten (STOP-HS1 und STOP-HS2)		
	Placebo einmal täglich (N = 98)	**Povorcitinib 45 mg einmal täglich (N = 118)**	**Povorcitinib 75 mg einmal täglich (N = 114)**
HiSCR50[a,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	21 (21,4) -	46 (39) 17,7 (5,7; 29,7)	41 (36) 14 (2,0; 26,0)
HiSCR75[c,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	4 (4,1) -	23 (19,5) 15,9 (7,7; 24,1)	25 (21,9) 17 (8,6; 25,5)
Hautschmerzen NRS30[d,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	13 (16,3) -	29 (28,4) 12,3 (0,4; 24,2)	25 (25) 8,1 (–3,6; 19,9)
Schub[e,f], n (%) Differenz der Ansprechrate (95 % KI)[b]	41 (41,8) -	32 (27,1) –15,4 (–28,0; –2,8)	26 (22,8) –18,9 (–31,4; –6,3)

[a] HiSCR50 wurde als eine Abnahme der AN-Zahl um mindestens 50 % gegenüber dem Ausgangswert ohne Anstieg der Anzahl der Abszesse oder der Tunnelgänge definiert.
[b] Nominal-95-%-Konfidenzintervalle (KI).
[c] HiSCR75 wurde als eine Abnahme der AN-Zahl um mindestens 75 % gegenüber dem Ausgangswert ohne Anstieg der Anzahl der Abszesse oder der Tunnelgänge definiert.
[d] Bei den Studienteilnehmern mit einem NRS-Wert für Hautschmerzen von ≥ 3 zu Studienbeginn wurden die Endpunkte für Hautschmerzen gemessen. Als Hautschmerzen NRS30 wurde eine Verringerung des NRS-Wertes für Hautschmerzen um mindestens 30 % sowie eine Verringerung um mindestens 1 Einheit gegenüber dem Ausgangswert definiert. Bei den gepoolten Daten aus STOP-HS1 und STOP-HS2: N = 80 für Placebo, N = 102 für Povorcitinib 45 mg einmal täglich und N = 100 für 75 mg einmal täglich.
[e] Ein Schub wurde als ein Anstieg der Gesamtzahl der AN um mindestens 25 % gegenüber dem Ausgangswert sowie als ein Anstieg der Gesamtzahl der AN um mindestens 2 gegenüber dem Ausgangswert definiert; die Daten geben den Anteil der Patienten mit einem Schub über einen Zeitraum von 12 Wochen wieder.
[f] Patienten, die die Behandlung aus irgendeinem Grund abgebrochen haben oder bis Woche 12 systemische Antibiotika bei HS oder andere verbotene Medikamente erhalten haben, werden als Nicht-Responder oder als Patienten mit einem Schub eingestuft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Verabreichung einer Einzeldosis oder mehrerer Dosen wird Povorcitinib mit einer medianen T_{max} von 2 bis 4 Stunden resorbiert. Die Plasmakonzentrationen im Steady State werden innerhalb von 9 Tagen erreicht, wobei das Akkumulationsverhältnis zwischen dem 2,2- und 2,6-Fachen liegt. Die gleichzeitige Einnahme von Povorcitinib mit einer fettreichen Mahlzeit hatte bei den Dosierungen von 45 mg oder 75 mg keine klinisch relevante Auswirkung auf die Povorcitinib-Exposition (Anstieg der $AUC_{0-\infty}$ um 8 % bis 14 % und der C_{max} um 6 % bis 13 %). In den klinischen Studien wurde Povorcitinib unabhängig von den Mahlzeiten verabreicht. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse zeigte sich, dass die Pharmakokinetik von Povorcitinib über den untersuchten Dosisbereich (6 mg bis 225 mg) linear war.

Arzneimittelkonzentrationen in der Haut
Bei gesunden Studienteilnehmern waren die Konzentrationen des Arzneimittels im Hautgewebe und im Plasma nach oraler Gabe von einmal täglich 75 mg Povorcitinib mindestens 7 Tage (168 Stunden) nach der letzten Dosis vergleichbar.

Verteilung

Povorcitinib wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden, wobei die ungebundene Fraktion beim Menschen *ex vivo* 6,4 % beträgt. Povorcitinib weist eine begrenzte Verteilung in die Blutzellen auf, mit einem Blut-Plasma-Verhältnis der Gesamtradioaktivität von 0,656 bis 0,887. Povorcitinib bindet stark an Hautproteine, wobei die ungebundene Fraktion in dermatomiertem (Epidermis plus Dermis) humanem Hauthomogenat 4,2 % beträgt. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse betrug das geschätzte scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) bei HS-Patienten 285,9 l.

Biotransformation

Die Ergebnisse der *in vitro* CYP-Phänotypisierung und des Metabolitenprofils zeigten, dass Povorcitinib hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert wurde, wobei UGT1A4 und UGT1A3 in geringerem Maße dazu beitrugen. In einer Studie mit radioaktiv markiertem Wirkstoff am Menschen entfielen 69,3 % der gesamten Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Povorcitinib, wohingegen der einzige wichtige Metabolit (M12, Produkt der N-Glucuronidierung der Dimethylpyrazol-Gruppe) 25,9 % der zirkulierenden Gesamtradioaktivität ausmachte. Die pharmakologische Wirkung von Povorcitinib wird dem Ausgangsmolekül zugeschrieben. Bei Povorcitinib wurden keine aktiven Metaboliten festgestellt.

Elimination

Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von [^{14}C]-Povorcitinib wurde die Radioaktivität hauptsächlich über den Stuhl (59,2 %) und in geringerem Maße über den Urin (30,6 %) ausgeschieden. Intaktes Povorcitinib war der am häufigsten nachgewiesene Analyt in menschlichen Ausscheidungen (7,1 % im Urin und 29,1 % im Stuhl), während der am häufigsten vorkommende Metabolit (M3, Produkt der Hydroxylierung der Dimethylbipyrazol-Gruppe) 12 % der verabreichten Dosis ausmachte. Die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Povorcitinib lag zwischen 27 und 35 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
Körpergewicht, Alter, Geschlecht, Ethnie und ethnische Zugehörigkeit hatten keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Povorcitinib.

Nierenfunktionseinschränkung
Die C_{max} von Povorcitinib war bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2) um 21 % geringer und die AUC um 20 % höher als bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion, wobei die eGFR anhand der Formel für Änderung der Ernährung bei Nierenerkrankungen (*Modification of Diet in Renal Disease, MDRD*) berechnet wurde. Diese Veränderungen der Exposition werden als klinisch nicht relevant angesehen. Bei Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionseinschränkung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 15 bis 89 ml/min/1,73 m^2) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Studienteilnehmern mit ESRD lag die C_{max} von Povorcitinib vor der Hämodialyse um 36 % und nach der Hämodialyse um 31 % niedriger, und die AUC war im Vergleich zu

Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion um 40 % bzw. 26 % geringer. Die Hämodialyse hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Povorcitinib. Diese Veränderungen der Exposition werden als klinisch nicht relevant angesehen, und aufgrund der geringfügig niedrigeren Plasmaexposition bestehen keine Sicherheitsbedenken.

Bei Studienteilnehmern mit ESRD, einschließlich derjenigen, die eine Hämodialyse erhalten, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionseinschränkung
Die AUC und C_{max} von Povorcitinib (gesamt bzw. ungebunden) im Plasma waren bei Studienteilnehmern mit mittelschwerer Einschränkung der Leber ähnlich wie bei gesunden Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion. Bei Studienteilnehmern mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Leber (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Studienteilnehmern mit schwerer Einschränkung der Leber (Child-Pugh-Klasse C) lagen die C_{max} und die AUC von ungebundenem Povorcitinib im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion um etwa 40 % bzw. 76 % höher. Aufgrund der erhöhten Konzentration des ungebundenen Wirkstoffs beträgt die empfohlene Höchstdosis bei Studienteilnehmern mit schwerer Einschränkung der Leber 45 mg pro Tag (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Allgemeine Toxizität

In nichtklinischen Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden Auswirkungen auf das Immunsystem und das blutbildende System beobachtet, die auf die pharmakologischen Eigenschaften (JAK-Hemmung) von Povorcitinib zurückgeführt wurden.

Vorübergehende und reversible mikroskopische Befunde im Knochen wurden in einer 1-monatigen Toxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten sowie in einer 3-monatigen Studie an Long-Evans-Ratten beobachtet [das 40-Fache der humanen AUC bei der maximalen empfohlenen humanen Dosis (*maximum recommended human dose, MRHD*) von 75 mg] in einem Alter, das dem von adoleszenten Menschen ≥ 12 Jahre entspricht. Bei vergleichbaren Dosen in den 3- und 6-monatigen Toxizitätsstudien an Ratten (bis zum 42-Fachen der humanen AUC bei der MRHD von 75 mg) wurden keine Knochenbefunde festgestellt. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei Hunden (vergleichbar mit Jugendlichen ≥ 12 Jahren; bis zum 9-Fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg) wurden keine Knochenbefunde beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In Studien zur Fertilität und zur frühen Embryonalentwicklung zeigte Povorcitinib bei männlichen Ratten keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die Spermatogenese (Expositionen bis zum 37-Fachen der humanen AUC bei der MRHD von 75 mg). Povorcitinib führte zu unerwünschten Ereignissen hinsichtlich der weiblichen Fertilität (niedrigerer Fertilitätsindex, weniger Gelbkörper und Einnistungsstellen sowie erhöhte Verlustraten vor und nach der Einnistung). Diese Auswirkungen bildeten sich nach 3-wöchiger Behandlungsunterbrechung wieder zurück. Bei Expositionen, die dem 0,9-Fachen der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg entsprachen, wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung führte die orale Verabreichung von Povorcitinib an trächtigen Ratten und Kaninchen bei beiden Tierarten zu einer verminderten Überlebensrate der Embryonen und Föten (Verlust nach der Einnistung) sowie zu einem geringeren Fötusgewicht. Bei Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz einer häufig auftretenden Skelettvariante (rudimentäre 14. Rippen) festgestellt. Weder bei Ratten noch bei Kaninchen wurden fetale Fehlbildungen beobachtet, die in direktem Zusammenhang mit Povorcitinib standen. Bei Kaninchen wurde eine erhöhte Inzidenz einer häufigen angeborenen Fehlbildung (Omphalozele) festgestellt, die als Folge der Auswirkungen auf das Fötusgewicht angesehen wurde. Povorcitinib zeigte bei Ratten und Kaninchen bei Expositionen, die das bis zu 4,1- bzw. 4,9-Fache der AUC beim Menschen bei der MRHD von 75 mg betrugen, keine nachteiligen Auswirkungen auf die embryofötale Entwicklung.

In einer Studie zur pränatalen und postnatalen Entwicklung zeigten trächtige Ratten, die die hohe Dosis erhielten (Expositionen, die dem 16-Fachen des AUC-Werts beim Menschen bei der MRHD von 75 mg entsprachen), Anzeichen einer Dystokie mit verlängerter Geburt, während die Nachkommen bei dieser Dosis ein geringeres Körpergewicht und eine geringere postnatale Überlebensrate aufwiesen. Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Vorder- und Hinterbeine, die mit den Obduktionsbefunden von Fehlstellungen der Pfoten und Skelettanomalien in Form von gekrümmten oder deformierten Gliedmaßenknochen übereinstimmte, führte zum vorzeitigen Einschläfern der Nachkommen am 21. Tag nach der Geburt (*postnatal day 21, PND 21*). Bei Expositionen, die dem 0,6-Fachen der menschlichen AUC bei der MRHD von 75 mg entsprachen, wurde keine Toxizität für die Mutter oder die Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Die Exposition der Nachkommen gegenüber Povorcitinib während der Laktationsphase wurde bestätigt. Das durchschnittliche Verhältnis der F1-Nachkommen zu den F0-Weibchen hinsichtlich der Povorcitinib-Plasmakonzentration 2 Stunden nach der Verabreichung am PND 10 lag zwischen 0,08 und 0,2.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmbeschichtung

Povofortay 45 mg Filmtabletten
Hypromellose (E 464)
Copovidon (E 1208)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Mittelkettige Triglyceride
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Povofortay 75 mg Filmtabletten
Hypromellose (E 464)
Copovidon (E 1208)
Titandioxid (E 171)
Macrogol (E 1521)
Mittelkettige Triglyceride
Eisen(III)-oxid (E 172)
Brillantblau FCF (E 133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Aluminium-Blisterpackung mit 14 Filmtabletten. Jeder Umkarton enthält 28 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Povofortay 45 mg Filmtabletten
EU/1/26/2067/001
EU/1/26/2067/002

Povofortay 75 mg Filmtabletten
EU/1/26/2067/003
EU/1/26/2067/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. November 2026

10. STAND DER INFORMATION

November 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Povofortay 45 mg / 75 mg Filmtabletten

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN

ÖSTERREICH:
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt