

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Litfulo 50 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа ритлецитинибов тозилат, еквивалентен на 50 mg ритлецитиниб (ritlecitinib).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 21,27 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Непрозрачни твърди капсули, жълто тяло и синя капачка с дължина приблизително 16 mm и ширина 6 mm, с отпечатано с черно мастило върху тялото „RCB 50“ и върху капачката „Pfizer“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Litfulo е показан за лечение на тежка алоpecia areata при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне и да се следи от медицински специалисти с опит в диагностиката и лечението на алоpecia areata.

Дозировка

Препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно.

Съотношението полза/риск от лечението трябва да бъде преоценявано на редовни интервали при всеки пациент.

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти без данни за терапевтична полза след 36 седмици.

Таблица 1. Указания относно лабораторни изследвания и проследяване

Лабораторни изследвания	Указания за проследяване	Действие
Брой на тромбоцитите	Преди започване на лечението, 4 седмици след започване и след това в съответствие с рутинните грижи за пациента.	Лечението трябва да се прекрати, ако броят на тромбоцитите е $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Лимфоцити		Лечението трябва да се прекъсне, ако ALC е $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ и може да се възобнови, след като ALC се възстанови над тази стойност.

Съкращения: ALC = абсолютен брой на лимфоцитите

Започване на лечението

Лечението с ритлецитиниб не трябва да се започва при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ или брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (вж. точка 4.4).

Прекъсване или прекратяване на лечението

Ако пациентът развие сериозна или опортюнистична инфекция, приемът на ритлецитиниб трябва да се прекъсне до овладяване на инфекцията (вж. точка 4.4).

Възможно е да е необходимо прекъсване или прекратяване на лечението за овладяване на хематологичните отклонения, както е описано в таблица 1.

Ако е необходимо прекъсване на лечението, рискът от значителна загуба на растеж на коса по скалпа след временно прекъсване на лечението за по-малко от 6 седмици е нисък.

Пропуснати дози

Ако бъде пропусната доза, пациентът трябва да бъде посъветван да приеме дозата възможно най-скоро, освен ако са останали по-малко от 8 часа преди приема на следващата доза, в който случай пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. След това прилагането трябва да се възобнови в редовното планирано време.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Ритлецитиниб не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (end-stage renal disease, ESRD) или при пациенти с бъбречни трансплантати и следователно не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека (Child-Pugh клас A) или умерена (Child-Pugh клас B) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). Ритлецитиниб е противопоказан при пациенти с тежка степен (Child-Pugh C) на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години. Данните при пациентите на възраст ≥ 65 години са ограничени.

Педиатрична популация

Не се изисква корекция на дозата при юноши на възраст от 12 до < 18 години.

Безопасността и ефикасността на Litfulo при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Litfulo трябва да се приема веднъж дневно със или без храна.

Капсулите трябва да се поглъщат цели и не трябва да се разтрошават, разделят или дъвчат, тъй като тези методи на приложение не са проучени в клинични изпитвания.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активни сериозни инфекции, включително туберкулоза (ТБ) (вж. точка 4.4).
- Тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).
- Бременност и кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сериозни инфекции

Получени са съобщения за сериозни инфекции при пациентите, получаващи ритлецитиниб. Най-често срещаните сериозни инфекции са апендицит, инфекция, причинена от COVID-19 (включително пневмония) и сепсис. Лечението с ритлецитиниб не трябва да се започва при пациенти с активна, сериозна инфекция (вж. точка 4.3).

Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението при пациенти:

- с хронична или повтаряща се инфекция
- с експозиция на туберкулоза (ТБ)
- с анамнеза за сериозна или опортюнистична инфекция
- живели или пътували в области с ендемична ТБ или микози, или
- с подлежащи заболявания, които могат да ги предразположат към инфекция

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за развитие на признаци и симптоми на инфекции по време и след лечение с ритлецитиниб. Лечението трябва да се прекъсне, ако пациентът развие сериозна или опортюнистична инфекция. При пациент, който развие нова инфекция по време на лечението с ритлецитиниб, трябва да се проведе своевременно и щателно диагностично изследване, подходящо за имунокомпрометиран пациент, трябва да се започне подходящо антимикробно лечение и пациентът трябва да се проследява внимателно. Ако бъде прекъснато, лечението с ритлецитиниб може да се възобнови след овладяване на инфекцията.

Тъй като по принцип има по-висока честота на инфекции при лицата в старческа възраст и при пациентите с диабет, трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациентите в старческа възраст и тези с диабет, както и да се обръща особено внимание по отношение на възникването на инфекции.

Туберкулоза

Трябва да се направи скрининг на пациентите за ТБ преди започване на лечение с ритлецитиниб. Ритлецитиниб не трябва да се прилага при пациенти с активна ТБ (вж. точка 4.3). Трябва да се започне противотуберкулозна терапия преди започване на лечение с

ритлецитиниб при пациенти с новодиагностицирана латентна ТБ или нелекувана преди това латентна ТБ. При пациентите с отрицателен резултат от тест за латентна ТБ все пак трябва да се вземе предвид противотуберкулозна терапия преди започване на лечение с ритлецитиниб при тези с висок риск и трябва да се направи скрининг при пациентите с висок риск за ТБ по време на лечението с ритлецитиниб.

Вирусна реактивация

Съобщава се за вирусна реактивация, включително случаи на реактивация на херпес вирус (напр. херпес зостер) (вж. точка 4.8). Ако пациентът развие херпес зостер, трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението до отзвучаване на епизода.

Преди започване на лечение с ритлецитиниб трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните указания. Пациентите с данни за хепатит В или С са изключени от проучванията с ритлецитиниб. По време на лечението с ритлецитиниб се препоръчва проследяване за реактивация на вирусен хепатит в съответствие с клиничните указания. Ако има данни за реактивация, трябва да се направи консултация с хепатолог.

Злокачествено заболяване (включително немеланомен рак на кожата)

Съобщава се за злокачествени заболявания, включително немеланомен рак на кожата (НМРК) при пациенти, получаващи ритлецитиниб.

Не е известно дали селективното инхибиране на JAK3 може да се свърже с нежелани реакции на инхибиране на Janus киназа (JAK), включваща предимно JAK1 и JAK2. В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с ревматоиден артрит (РА) на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана повишена честота на злокачествени заболявания, по-конкретно рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (НМРК) при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на тумор-некротизиращия фактор (TNF).

Налични са ограничени клинични данни за оценка на потенциалната връзка между експозицията на ритлецитиниб и развитието на злокачествени заболявания. Дългосрочните оценки на безопасността все още са в ход. Рисковете и ползите от лечението с ритлецитиниб трябва да се вземат предвид преди започване или продължаване на лечение при пациенти с известно злокачествено заболяване, различно от успешно лекуван НМРК, или рак на шийката на матката.

Препоръчва се периодичен преглед на кожата при пациентите с повишен риск за рак на кожата.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ)

Получени са съобщения за венозна и артериална тромбоемболия, включително MACE, при пациенти, получаващи ритлецитиниб.

Не е известно дали селективното инхибиране на JAK3 може да се свърже с нежелани реакции на инхибиране на JAK, включваща предимно JAK1 и JAK2. В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг инхибитор на JAK) при пациенти с РА на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдавана повишена честота на MACE, дефинирани като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда и нелетален инсулт и дозозависима по-висока честота на венозна тромбоемболия, включително ДВТ и БЕ при тофацитиниб в сравнение с инхибитори на TNF.

Дългосрочните оценки на безопасността на ритлецитиниб са още в ход. Ритлецитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия. При пациенти с подозирано тромбоемболично събитие се препоръчва

прекръпяване на ритлецитиниб и своевременно повторна оценка. Преди започване на лечение трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението с ритлецитиниб при всеки пациент.

Неврологични събития

При дългосрочни проучвания за токсичност при кучета от порода Бигъл е наблюдавана свързана с ритлецитиниб аксонална дистрофия (вж. точка 5.3). Лечението с ритлецитиниб трябва да бъде прекратено в случай на поява на необясними неврологични симптоми.

Хематологични отклонения

Лечението с ритлецитиниб се свързва с намаляване на броя на лимфоцитите и тромбоцитите (вж. точка 4.8). Преди започване на лечение с ритлецитиниб трябва да се определи ALC и броят на тромбоцитите. Лечението с ритлецитиниб не трябва да се започва при пациенти с $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ или брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^3/mm^3$. След започване на лечението с ритлецитиниб се препоръчва прекъсване или прекратяване на терапията въз основа на отклонение в ALC и броя на тромбоцитите (вж. точка 4.2). Препоръчва се изследване на ALC и броя на тромбоцитите 4 седмици след започване на терапия с ритлецитиниб и след това в съответствие с рутинните грижи за пациента.

Ваксинации

Липсват данни за отговора към ваксинация при пациенти, получаващи ритлецитиниб. По време или непосредствено преди лечение с ритлецитиниб трябва да се избягва използването на живи атenuирани ваксини. Препоръчва се преди започване на лечение с ритлецитиниб на пациентите да бъдат направени всички необходими имунизации, включително профилактични ваксинации срещу херпес зостер, в съответствие с текущите насоки за имунизации.

Старческа възраст

Данните при пациентите на възраст ≥ 65 години са ограничени. Възрастта изглежда рисков фактор за по-нисък ALC при пациенти на възраст ≥ 65 години.

Помощни вещества с известно действие

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал други лекарствени продукти да повлияят фармакокинетиката на ритлецитиниб

Едновременното многократно приложение на дози 200 mg итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, повишава площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC_{inf}) на ритлецитиниб с приблизително 15%. Това не се счита за клинично значимо и следователно не е необходима корекция на дозата, когато ритлецитиниб се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A.

Едновременното многократно приложение на дози 600 mg рифампицин, силен индуктор на CYP ензими, понижава AUC_{inf} на ритлецитиниб с приблизително 44%. Това не се счита за клинично значимо и следователно не е необходима корекция на дозата, когато ритлецитиниб се прилага едновременно с индуктори на CYP ензими.

Потенциал на ритлецитиниб да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Многократното приложение на дози 200 mg ритлецитиниб веднъж дневно повишават AUC_{inf} и

$C_{\max}$ на мидазолам, субстрат на CYP3A4, съответно приблизително 2,7 пъти и 1,8 пъти. Ритлецитиниб е умерен инхибитор на CYP3A; трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на ритлецитиниб със субстрати на CYP3A (напр. хинидин, циклоспорин, дихидроерготамин, ерготамин, пимозид), когато умерени промени на концентрациите могат да доведат до сериозни нежелани реакции. Трябва да се вземат предвид препоръките относно корекции на дозата на субстрата на CYP3A (напр. колхицин, еверолимус, такролимус, сиролимус).

Многократното приложение на дози 200 mg ритлецитиниб веднъж дневно повишават AUC_{inf} и $C_{\max}$ на кофеин, субстрат на CYP1A2, съответно приблизително 2,7 пъти и 1,1 пъти. Ритлецитиниб е умерен инхибитор на CYP1A2; трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на ритлецитиниб с други субстрати на CYP1A2 (напр. тизанидин), когато умерени промени на концентрациите могат да доведат до сериозни нежелани реакции. Трябва да се вземат предвид препоръките относно корекции на дозата на субстрата на CYP1A2 (напр. теофилин, пирфенидон).

Едновременното приложение на единична доза 400 mg ритлецитиниб повишава AUC_{inf} на суматриптан (субстрат на транспортера на органични катиони [ОСТ]1) приблизително от 1,3 до 1,5 пъти в сравнение с доза суматриптан самостоятелно. Повишението на експозицията на суматриптан не се счита за клинично значимо. Трябва да се подхожда с повишено внимание при съпътстваща употреба на ритлецитиниб със субстрати на ОСТ1, когато малки промени на концентрацията могат да доведат до сериозни нежелани реакции.

Ритлецитиниб не води до клинично значими промени в експозициите на перорални контрацептиви (напр. етинил естрадиол или левоноргестрел), субстрати на CYP2B6 (напр. ефавиренц), субстрати на CYP2C (напр. толбутамид) или субстрати на транспортера на органични аниони (ОАТ)P1B1, протеин на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и ОАТ3 (напр. розувастатин).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Ритлецитиниб не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 1 месец след последната доза Litfulo.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на ритлецитиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ритлецитиниб е тератогенен при плъхове и зайци във високи дози (вж. точка 5.3). Litfulo е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на ритлецитиниб в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородени/кърмачета. Litfulo е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Ефектът на ритлецитиниб върху фертилитета при хора не е оценен. Няма ефекти върху

фертилитета при плъхове при клинично значими експозиции (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Litfulo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (9,2%), акне (6,2%), инфекции на горните дихателни пътища (6,2%), уртикария (4,6%), обрив (3,8%), фоликулит (3,1%) и замаяност (2,3%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Общо 1 630 пациенти са лекувани с ритлецитиниб, представляващи 3 751 пациентогодини експозиция. Интегрирани са три плацебо-контролирани проучвания (130 участници на 50 mg веднъж дневно и 213 участници на плацебо) за оценка на безопасността на ритлецитиниб в сравнение с плацебо за период до 24 седмици след започване на лечението.

В таблица 2 са изброени всички нежелани реакции, наблюдавани в плацебо-контролирани клинични проучвания на алоpecia areata, представени по системо-органен клас и по честота с използване на следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции

Системо-органен клас	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Херпес зостер Фоликулит Инфекции на горните дихателни пътища	
Нарушения на нервната система	Замаяност	
Стомашно-чревни нарушения	Диария	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне Уртикария Обрив	
Изследвания	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Понижен брой на тромбоцитите Понижен брой на лимфоцитите Повишена аланин аминотрансфераза $> 3 \times \text{ULN}^a$ Повишена аспартат аминотрансфераза $> 3 \times \text{ULN}^a$

а. Включва промени, установени при лабораторно мониториране

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

При плацебо-контролирани проучвания за период до 24 седмици общи инфекции са съобщени при 31% от пациентите (80,35 на 100 пациентогодини) на плацебо, и 33% от пациентите (74,53 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg. В проучване AA-I за период до

48 седмици общи инфекции са съобщени при 51% от пациентите (89,32 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза.

При всички пациенти, лекувани с ритлецитиниб при интегрирания анализ на данните за безопасност, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго, общи инфекции се съобщават при 56,3% от пациентите (45,3 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза. Повечето инфекции са леки или умерени по тежест.

В плацебо-контролираните проучвания процентът на пациентите, при които се съобщават нежелани реакции, свързани с инфекция с херпес зостер, са 1,5% в групата на ритлецитиниб 50 mg в сравнение с 0 при плацебо. Всички събития, свързани с херпес зостер, са несериозни; 1 пациент, получаващ ритлецитиниб 200/50 mg (200 mg веднъж дневно за 4 седмици, последвани от 50 mg веднъж дневно), получава събитие на инфекция с варицела зостер, която отговаря на критериите за опортюнистична инфекция (мултидерматомен херпес зостер). В проучване АА-I за период до 48 седмици при 2,3% от пациентите (2,61 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза, се съобщава за херпес зостер. При всички пациенти, лекувани с ритлецитиниб, при интегрирания анализ на безопасността, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго, честотата на херпес зостер е 1,05 на 100 пациентогодини при пациентите, лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза.

В плацебо-контролираните проучвания за период до 24 седмици не се съобщава за сериозни инфекции при пациентите на плацебо или при лекуваните с ритлецитиниб 50 mg. Делът и честотата на сериозни инфекции при пациентите, лекувани с ритлецитиниб 200/50 mg, е 0,9% (2,66 на 100 пациентогодини). В проучване АА-I за период до 48 седмици сериозни инфекции се съобщават при 0,8% от пациентите (0,86 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза. При всички пациенти, лекувани с ритлецитиниб, при интегрирания анализ на безопасността, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго, делът и честотата на сериозни инфекции при ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза е 1,3% (0,57 на 100 пациентогодини).

Опортюнистични инфекции

Опортюнистични инфекции от типа мултидерматомен херпес зостер се съобщават при 1 пациент (0,50 на 100 пациентогодини), лекуван с ритлецитиниб 200/50 mg в плацебо-контролираните проучвания, при нито един пациент в проучването АА-I за период до 48 седмици, и при 4 пациенти (0,12 на 100 пациентогодини), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза, при интегрирания анализ на безопасността, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго. Случаите на опортюнистичен херпес зостер са леки или умерени по тежест.

Понижаване на броя на лимфоцитите

В плацебо-контролираните проучвания за период до 24 седмици и в проучване АА-I за период до 48 седмици лечението с ритлецитиниб се свързва с понижаване на броя на лимфоцитите. Максимални ефекти върху лимфоцитите се наблюдават в рамките на 4 седмици, след което броят на лимфоцитите се запазва стабилен на по-ниско ниво при продължаваща терапия. При всички пациенти, лекувани с ритлецитиниб, при интегрирания анализ на безопасността, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго, потвърден $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ се наблюдава при 3 пациенти (0,2%), лекувани с ритлецитиниб 50 mg.

Понижаване на броя на тромбоцитите

В плацебо-контролираните проучвания за период до 24 седмици и в проучване АА-I за период до 48 седмици лечението с ритлецитиниб се свързва с понижаване на броя на тромбоцитите. Максимални ефекти върху тромбоцитите се наблюдават в рамките на 4 седмици, след което броят на тромбоцитите се запазва стабилен на по-ниско ниво при продължаваща терапия. При всички пациенти, лекувани с ритлецитиниб, при интегрирания анализ на безопасността, включително в дългосрочното проучване и в проучването при витилиго, при 2 пациенти (0,1%), лекуван с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза, се наблюдава потвърден брой на тромбоцитите $< 100 \times 10^3/mm^3$.

Повишения на креатин фосфокиназа (СРК)

В плацебо-контролираните проучвания за период до 24 седмици събития на повишена СРК в кръвта се съобщават при 2 пациенти (1,5%), лекувани с ритлецитиниб 50 mg. В проучване АА-I за период до 48 седмици събития на повишена СРК в кръвта се съобщават при 3,8% от пациентите, лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза. Повишения на СРК >5x горната граница на нормата (ULN) се съобщават при 2 (0,9%) от пациентите на плацебо, и при 5 (3,9%) от пациентите, лекувани с ритлецитиниб 50 mg. В проучване АА-I за период до 48 седмици повишения на СРК >5x ULN се съобщават при 6,6% от пациентите, лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза. Повечето повишения са преходни и никое не води до прекратяване на лечението.

Повишени трансаминази

В плацебо-контролирани проучвания за период до 24 седмици се съобщава за събития на повишени стойности на ALT и AST (>3 × ULN) при съответно 3 пациенти (0,9%) и 2 пациенти (0,6%), лекувани с ритлецитиниб 50 mg или по-висока доза. Повечето повишения са преходни и никое не води до прекратяване на лечението.

Педиатрична популация

Общо 181 юноши (на възраст от 12 до < 18 години) са включени в проучвания на ритлецитиниб при алоpecia areata.

Профилът на безопасност, наблюдаван при юноши, е сходен с този в популацията на възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Ритлецитиниб е прилаган перорално в плацебо-контролирани проучвания най-много до единична доза 800 mg и многократно перорално в доза 400 mg дневно за 14 дни. Не са идентифицирани специфични токсични ефекти.

В случай на предозиране се препоръчва наблюдение на пациентите за признаци и симптоми на нежелани реакции (вж. точка 4.8). Няма специфичен антидот при предозиране с ритлецитиниб. Лечението трябва да е симптоматично и поддържащо.

Фармакокинетичните (ФК) данни за дози до и включително единична перорална доза 800 mg при здрави възрастни доброволци сочат, че над 90% от приложената доза се очаква да се елиминира в рамките на 48 часа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, Инхибитори на Janus-свързана киназа (JAK), АТС код: L04AF08

Механизъм на действие

Ритлецитиниб необратимо и селективно инхибира Janus киназа (JAK) 3 и фамилията тирозин кинази, експресирани при хепатоцелуларен карцином (tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma, TEC) чрез блокиране на мястото за свързване на аденозин трифосфат (ATP).

В клетката ритлецитиниб специфично инхибира сигнализирането на γ -citoкини (с еднакви γ -вериги) (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 и IL-21) чрез JAK3 зависими γ верижни рецептори (с еднакви γ -вериги).

В допълнение на това ритлецитиниб инхибира киназите от фамилията TEC, което води до намалена цитолитична активност на NK клетките и CD8⁺ Т клетките.

Сигналните пътища, медираны от JAK3 и фамилията TEC участват в патогенезата на алоpecia ареата, въпреки че цялостната патофизиология все още не е напълно установена.

Фармакодинамични ефекти

Подгрупи лимфоцити

При пациенти с алоpecia ареата лечението с ритлецитиниб се свързва със зависимо от дозата ранно понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите, Т-лимфоцитите (CD3) и подгрупите на Т-лимфоцитите (CD4 и CD8). След първоначално понижаване нивата частично се възстановяват и запазват стабилни до 48 седмици. Не се наблюдава промяна при В-лимфоцитите (CD19) в никоя от терапевтичните групи. На ранен етап се наблюдава дозозависимо намаление на броя на NK клетките (CD16/56), които се запазват стабилни при по-ниските нива до седмица 48.

Имуноглобулини

При пациенти с алоpecia ареата лечението с ритлецитиниб не се свързва с клинично значими промени по отношение на имуноглобулин (Ig)G, IgM или IgA до седмица 48, което показва липса на системна хуморална имunosupресия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ритлецитиниб са оценени в основно, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (проучване АА-I) при пациенти с алоpecia ареата на възраст 12 години и по-големи с $\geq 50\%$ загуба на коса по скалпа, включително алоpecia тоталис и алоpecia универсалис. В това проучване е оценено и съотношението доза-отговор при употребата на ритлецитиниб. Периодът на лечение в проучването се състои от плацебо-контролиран 24-седмичен период и 24-седмичен период на продължение. В проучване АА-I са оценени общо 718 пациенти, които са рандомизирани на един от следните схеми на лечение за 48 седмици: 1) 200 mg веднъж дневно за 4 седмици, последвани от 50 mg веднъж дневно за 44 седмици; 2) 200 mg веднъж дневно за 4 седмици, последвани от 30 mg веднъж дневно за 44 седмици; 3) 50 mg веднъж дневно за 48 седмици; 4) 30 mg веднъж дневно за 48 седмици; 5) 10 mg веднъж дневно за 48 седмици; 6) плацебо за 24 седмици, последвани от 200 mg веднъж дневно за 4 седмици и 50 mg веднъж дневно за 20 седмици; или 7) плацебо за 24 седмици, последвани от 50 mg за 24 седмици.

Проучването оценява като първичен резултат делът на участниците, които постигат скор съгласно Инструмент за оценка на тежест на заболяването алоpecia (Severity of Alopecia Tool, SALT) от ≤ 10 (90% или повече покритие на скалпа с коса) на седмица 24. Освен това в проучването е оценен като основен вторичен резултат отговорът по скалата за Глобално впечатление на пациента за промяна (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) на седмица 24, оценен е и като вторичен резултат скорът по SALT ≤ 20 (80% или повече покритие на скалпа с коса) на седмица 24 и подобрението на възстановяването на растежа на вежди и/или мигли на седмица 24.

Изходни характеристики

Пациенти от мъжки или женски пол на възраст 12 години и по-големи са оценени в проучване AA-I. Всички пациенти са с алоpecia ареата с $\geq 50\%$ загуба на коса по скалпа (скор по SALT ≥ 50) без данни за възстановяване на растежа на терминални косми в рамките на предходните 6 месеца, с настоящ епизод на загуба на коса по скалпа ≤ 10 години и без друга известна причина за загуба на коса (напр. андрогенна алоpecia).

В рамките на всички терапевтични групи 62,1% са жени, 68,0% са от бялата раса, 25,9% са от азиатски произход и 3,8% са чернокожи или афроамериканци. Средната възраст на пациентите е 33,7 години и по-голямата част (85,4%) са възрастни (≥ 18 години). Включени са общо 105 (14,6%) пациенти на възраст от 12 до < 18 години и 20 (2,8%) пациенти на възраст 65 години и повече. Средният (SD) абсолютен скор по SALT на изходно ниво варира от 88,3 (16,87) до 93,0 (11,50) в рамките на терапевтичните групи; при пациентите без алоpecia тоталис/алоpecia универсалис на изходното ниво средният скор по SALT варира от 78,3 до 87,0. По-голямата част от пациентите са имали засегнати вежди (83,0%) и мигли (74,7%) на изходното ниво в рамките на терапевтичните групи. Медианата на времето от поставянето на диагнозата алоpecia ареата е 6,9 години, а медианата на продължителността на настоящия епизод на алоpecia ареата е 2,5 години. Рандомизирането е стратифицирано по статус за алоpecia тоталис/алоpecia универсалис, като 46% от пациентите са класифицирани като диагностицирани с алоpecia тоталис/алоpecia универсалис въз основа на скор по SALT 100 на изходно ниво.

Клиничен отговор

Значително по-голям дял от пациентите постигат отговор по SALT ≤ 10 с ритлецитиниб 50 mg в сравнение с плацебо на седмица 24 (таблица 3). Честотата на отговор по SALT ≤ 10 за ритлецитиниб 50 mg се повишава допълнително на седмица 48 (фигура 1).

Значително по-голям дял от пациентите постигат отговор по Глобално впечатление на пациента за промяна (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) с ритлецитиниб 50 mg в сравнение с плацебо на седмица 24 (таблица 3), като честотите на отговор продължават да се повишават до седмица 48 (фигура 1).

Значително по-голям дял от пациентите постигат отговор по SALT ≤ 20 с ритлецитиниб 50 mg в сравнение с плацебо на седмица 24 (таблица 3). Честотата на отговор по SALT ≤ 20 се повишава допълнително на седмица 48.

Подобрение по отношение на възстановяването на растежа на вежди и/или мигли се наблюдава на седмица 24 (таблица 3) с ритлецитиниб 50 mg при пациентите със засягане на вежди и/или мигли на изходното ниво с допълнително подобрение на седмица 48.

Терапевтичните ефекти на седмица 24 в подгрупите (възраст, пол, раса, регион, тегло, продължителност на заболяването след поставянето на диагнозата, продължителност на настоящия епизод, предходно фармакологично лечение) съответстват на резултатите в общата популация на проучването. Терапевтичните ефекти на седмица 24 в подгрупите на алоpecia тоталис/алоpecia универсалис са по-ниски в сравнение с подгрупата, в която не се наблюдава алоpecia тоталис/алоpecia универсалис. Терапевтичните ефекти на седмица 24 при юноши на възраст от 12 години до по-малко от 18 години съответстват на резултатите в общата популация на проучването.

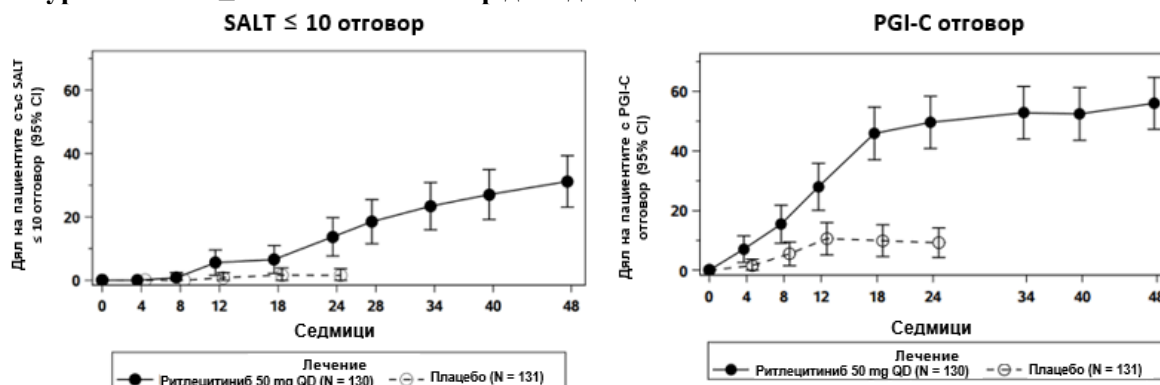
Таблица 3. Резултати за ефикасност на ритлецитиниб на седмица 24

Крайна точка	Ритлецитиниб 50 mg веднъж дневно (N = 130) % с отговор	Плацебо (N = 131) % с отговор	Разлика спрямо плацебо (95% CI)
SALT ≤ 10 отговор ^{а,б}	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C отговор ^{б,в}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT ≤ 20 отговор ^{г,д}	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA отговор ^е	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA отговор ^ж	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Съкращения: EBA (eyebrow assessment) = оценка на веждите; ELA (eyelash assessment) = оценка на миглите; CI = доверителен интервал; N = общ брой пациенти; PGI-C (Patient's Global Impression of Change) = Глобално впечатление на пациента за промяна; SALT (Severity of Alopecia Tool) = Инструмент за оценка на тежест на заболяването алопеция

- С отговор по SALT ≤ 10 са пациентите със загуба на коса по скалпа ≤ 10%. Скорът по SALT варира от 0 до 100, като 0 = без загуба на коса по скалпа и 100 = пълна загуба на коса по скалпа.
- Статистически значимо с корекция за множественост.
- С отговор по PGI-C са пациентите със скор „умерено подобрение“ или „голямо подобрение“ на базата на 7-точкова скала от „голямо подобрение“ до „силно влошаване“.
- С отговор по SALT ≤ 20 са пациентите със загуба на коса по скалпа ≤ 20%. Скорът по SALT варира от 0 до 100, като 0 = без загуба на коса по скалпа и 100 = пълна загуба на коса по скалпа.
- Статистически значими.
- EBA отговор е дефиниран като най-малко 2-степенно подобрение от изходното ниво или нормалния EBA скор по 4-точкова скала при пациенти със засегнати вежди на изходното ниво.
- ELA отговор е дефиниран като най-малко 2-степенно подобрение от изходното ниво или нормалния ELA скор по 4-точкова скала при пациенти със засегнати мигли на изходното ниво.

Фигура 1. SALT ≤ 10 и PGI-C отговор до седмица 48



Съкращения: CI = доверителен интервал; N = общ брой пациенти; PGI-C (Patient's Global Impression of Change) = Глобално впечатление на пациента за промяна; QD = веднъж дневно; SALT (Severity of Alopecia Tool) = Инструмент за оценка на тежест на заболяването алопеция

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ритлецитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при алопеция ареата (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на ритлецитиниб е около 64%. Въз основа на перорално и интравенозно приложение на маркирано активно вещество относителното възстановяване в урината (перорално/интравенозно) на маркираните съставки е около 89%, което показва, че голяма част се абсорбира (f_a). Пикови плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 час след многократно перорално приложение. Храната не оказва клинично значимо влияние върху степента на абсорбция на ритлецитиниб, като храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} на ритлецитиниб с ~ 32% и повишава AUC_{inf} с ~11%. В плацебо-контролирани проучвания ритлецитиниб е прилаган независимо от храненето (вж. точка 4.2).

In vitro ритлецитиниб е субстрат на Р-гликопротеин (Р-рр) и BCRP. Въпреки това, тъй като голяма част от ритлецитиниб се абсорбира (f_a) с повишение на C_{max} , и AUC пропорционално на дозата (диапазон на единична доза 20 – 200 mg), не се очаква Р-рр и BCRP да окажат значим ефект върху абсорбцията на ритлецитиниб.

Разпределение

След интравенозно приложение обемът на разпределение на ритлецитиниб е около 74 l. Приблизително 14% от циркулиращия ритлецитиниб е свързан с плазмените протеини, главно с албумин. Съотношението на разпределението кръв/плазма на ритлецитиниб е 1,62. Ритлецитиниб е ковалентен инхибитор, за който е установено, че се свързва с нетаргетни протеини като MAP2K7, DOCK10, албумин, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 и UGT1A4, някои от които може да са с клинична значимост по отношение на лекарствените взаимодействия (вж. точка 4.5).

Биотрансформация

Метаболизмът на ритлецитиниб е медиран от множество изоформи на глутатион S-трансфераза (GST: цитозолен GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 и микрозомни, мембраносвързани протеини, участващи в метаболизма на еикозаноиди и глутатион [MAPEG]1/2/3) и CYP ензими (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 и CYP2C9), като нито един път на клирънс не допринася с повече от 25%. Поради това лекарствените продукти, които инхибират определен метаболитен път, е малко вероятно да повлияят системната експозиция на ритлецитиниб. Малко вероятно е специфични инхибитори на транспортери да доведат до клинично значими промени в бионаличността на ритлецитиниб.

В проучване при хора с радиоизотопно маркиране ритлецитиниб е най-преобладаващият вид (30,4% от циркулиращата радиоактивност) след перорално приложение с основен метаболит конюгиран цистеин M2 (16,5%), който е фармакологично неактивен.

Елиминиране

Ритлецитиниб се елиминира главно чрез метаболитни механизми на клирънс, като приблизително 4% от дозата се екскретира в урината като непроменено активно вещество. Приблизително 66% от радиоизотопно маркираната доза ритлецитиниб се екскретира в урината, а 20% – във фецеса. След многократно перорално приложение стационарно състояние се достига приблизително до ден 4 поради нестационарна ФК. ФК параметри AUC_{tau} и C_{max} в стационарно състояние изглежда се повишават по приблизително дозопропорционален начин до 200 mg, като средният терминален полуживот варира от 1,3 до 2,1 часа.

Специални популации

Телесно тегло, пол, генотип, раса и възраст

Телесното тегло, полът, GST P1, M1 и T1 генотипът, расата и възрастта нямат клинично значим ефект върху експозицията на ритлецитиниб.

Юноши (≥ 12 до < 18 години)

Въз основа на популационен ФК анализ няма клинично значима разлика в експозициите на ритлецитиниб при юноши в сравнение с възрастни.

Педиатрична популация (< 12 години)

ФК на ритлецитиниб при деца на възраст под 12 години все още не е установена.

Бъбречно увреждане

AUC₂₄ и C_{max} при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min) са съответно с около 55% и 44% по-високи в сравнение със съответстващите участници с нормална бъбречна функция. Това е потвърдено чрез популационен ФК анализ. Тези разлики не се считат за клинично значими. Ритлецитиниб не е проучван при пациенти с лека (eGFR от 60 до < 90 ml/min) или умерена (eGFR от 30 до < 60 ml/min) степен на бъбречно увреждане. Въпреки това, въз основа на резултатите, получени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, не се очаква клинично значимо повишение на експозицията на ритлецитиниб при тези пациенти. eGFR и класификацията на статуса по отношение на бъбречната функция на участниците са направени с използване на формулата на модификация на диетата при бъбречно заболяване (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Базирайки се на горепосоченото, не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко, умерено или тежка степен на бъбречно увреждане. Ритлецитиниб не е проучен при пациенти с ESRD или при такива с бъбречен трансплантат (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Пациентите с умерена (Child-Pugh клас B) степен на чернодробно увреждане са с 18,5% повишение на AUC₂₄ на ритлецитиниб в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Ритлецитиниб не е проучван при пациенти с лека (Child-Pugh клас A) степен на чернодробно увреждане. Въпреки това, въз основа на резултатите, получени при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане, не се очаква клинично значимо повишение на експозицията на ритлецитиниб при тези пациенти. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Ритлецитиниб не е проучван при пациенти с тежка (Child-Pugh клас C) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Наблюдавани са понижения на броя на лимфоцитите и намалена лимфоидна целуларност на органите и тъканите на имунната и хематолимфопоестичната система при неклинични проучвания за токсичност, които се дължат на фармакологичните свойства (инхибиране на JAK3/TEC) на ритлецитиниб.

Дългосрочното приложение на ритлецитиниб при кучета от породата Бигъл води до поява на аксонална дистрофия при системни експозиции от най-малко 7,4 пъти очакваната експозиция при пациенти, лекувани с 50 mg на ден (въз основа на AUC₂₄ на несвързан ритлецитиниб). Предполага се, че аксоналната дистрофия има връзка със свързването с нетаргетни невронни протеини. Не е известно дали аксоналната дистрофия възниква при кучета при по-ниски

системни експозиции. При системна експозиция, която е 33 пъти над очакваната експозиция при пациенти, лекувани с 50 mg на ден (въз основа на AUC₂₄ на несвързан ритлецитиниб), аксоналната дистрофия се свързва с неврологична загуба на слух. Въпреки че при кучета тези находки са обратими след прекратяване на приложението на ритлецитиниб, не може напълно да се изключи рискът за пациенти при дългосрочна схема на прилагане (вж. точка 4.4).

Генотоксичност

Ритлецитиниб не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации (на Ames). Ритлецитиниб не е анеугенен или кластогенен при експозиции, равни на 130 пъти MRHD въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб на базата на резултати от *in vivo* микронуклеарен тест на костен мозък при плъхове.

Канцерогенност

Няма данни за туморогенност при 6-месечни Tg.ras H2 трансгенни мишки с приложение на ритлецитиниб при експозиции, равни на 11 пъти MRHD въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб. В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, по-висока честота на доброкачествени тимомы се наблюдава при женски плъхове и доброкачествени тиреоидни фоликуларни аденоми при мъжки плъхове след приложение на ритлецитиниб при експозиции, равни на 29 пъти MRHD въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб. При тази експозиция на ритлецитиниб не може да се изключи по-висока честота на злокачествени тимомы при женски плъхове. Не са наблюдавани свързани с ритлецитиниб тимомы или тиреоидни фоликуларни аденоми при експозиции, равни на 6,3 пъти MRHD въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб.

Токсичност за възпроизвеждането и развитието

Ритлецитиниб не оказва влияние върху фертилитета при женски плъхове при експозиции, равни на 55 пъти MRHD, въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб. Наблюдавани са ефекти върху фертилитета при мъжки плъхове (по-голяма предимплантационна загуба, водеща до по-малък брой места на имплантиране и съответстващ по-малък размер на котилото при нелекувани женски, оплодени от мъжки, с приложение на ритлецитиниб) при експозиция, равна на 55 пъти MRHD въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб. Не са наблюдавани ефекти върху мъжкия фертилитет при експозиции, равни на 14 пъти MRHD, въз основа на AUC на несвързан ритлецитиниб. Не са наблюдавани ефекти върху сперматогенезата (брой на сперматозоидите, скорост на сперматогенеза, подвижност и морфология) при никоя от дозите в проучването на фертилитета при плъхове.

В проучване на ембриофеталното развитие при бременни плъхове пероралното приложение на ритлецитиниб от гестационни дни 6 до 17 води до фетални скелетни малформации и вариации и по-ниско фетално телесно тегло при експозиции, по-високи или равни на 49 пъти AUC на несвързан ритлецитиниб при MRHD (вж. точка 4.3). Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при експозиции, равни на 16 пъти AUC на несвързан ритлецитиниб при MRHD.

В проучване на ембриофеталното развитие при бременни зайци пероралното приложение на ритлецитиниб от гестационни дни 7 до 19 води до по-ниско средно фетално телесно тегло и по-висока честота на висцерални малформации, скелетни малформации и вариации при експозиции, равни на 55 пъти AUC на несвързан продукт при MRHD (вж. точка 4.3). Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при експозиции, равни на 12 пъти AUC на несвързан продукт при MRHD.

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове пероралното приложение на ритлецитиниб от гестационен ден 6 до ден на лактация 20 води до токсичност за развитието, която включва по-ниска постнатална преживяемост, по-ниско телесно тегло на поколението и вторично забавяне на развитието при експозиции, равни на 41 пъти AUC на несвързан

ритлецитиниб при MRHD (вж. точка 4.3). При женски от F1 поколението се наблюдава по-нисък среден брой на *corpora lutea* при експозиции, равни на 41 пъти AUC на несвързан ритлецитиниб при MRHD. Не са наблюдавани ефекти върху пре- и постнаталното развитие при експозиции, равни на 14 пъти AUC на несвързан ритлецитиниб при MRHD.

В проучване за токсичност при ювенилни плъхове пероралното приложение на ритлецитиниб от постнатален ден 10 до 60 (сравнимо с възраст при хора от кърмаче до юношеска възраст) не се свързва с ефекти върху нервната или скелетната система.

Лактация

След приложение на ритлецитиниб при плъхове в период на лактация, концентрациите на ритлецитиниб в кърмата с течение на времето са по-високи от тези в плазмата, като средното съотношение на AUC в кърмата спрямо плазмата е определено като 2,2 (вж. точка 4.3).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на твърдата капсула

Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Глицеролов дибехенат

Състав на твърдата капсула

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Брилянтно синьо FCF (E133)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Амоняк, концентриран разтвор
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със сушител силикагел и полипропиленова запушалка, съдържаща 28 твърди капсули.

Блистери от OPA/Al/PVC/Al, съдържащи 10 твърди капсули. Всяка опаковка съдържа 30 или 90 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1755/001
EU/1/23/1755/002
EU/1/23/1755/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на ритлецитиниб във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Обучителната програма е предназначена да повиши информираността относно съображенията, свързани с безопасността на продукта, особено по отношение на инфекции (включително херпес зостер и сериозни инфекции и опортюнистични инфекции), тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и артериална тромбоза, големи

нежелани сърдечносъдови събития (MACE), злокачествени заболявания, невротоксичност и ембриофетална токсичност след експозиция *in utero*.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където ритлецитиниб се предлага на пазара, всички медицински специалисти (МС) и пациентите/полагащите грижи лица, които се очаква съответно да предписват, отпускат или да използват ритлецитиниб, имат достъп до/предоставен им е следният пакет с обучителни материали:

Обучителните материали за лекаря трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка
- Ръководство за медицинските специалисти
- Карта за пациента (КП)

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Текст, обясняващ на МС да информират пациентите за важността на КП.
- *Потенциален риск от инфекции (включително херпес зостер и сериозни или опортюнистични инфекции)*
 - Да се опише, че Litfulo не трябва да се използва при пациенти с активна, сериозна инфекция.
 - Текст относно риска от инфекции по време на лечението с Litfulo.
 - Текст, който да препоръчва да се имат предвид рисковите фактори за развитие на инфекции, когато се предписва ритлецитиниб, включително старческа възраст и диабет.
 - Подробна информация как да се намали рискът от инфекция с конкретни клинични мерки (какви лабораторни параметри трябва да се използват при започване на лечение с Litfulo, скрининг за ТБ и скрининг за вирусен хепатит и временно прекъсване на Litfulo, ако не се получи повлияване на инфекцията при стандартно лечение до овладяване на инфекцията).
 - Текст, че трябва да се избягва използването на живи, атенюирани ваксини по време или непосредствено преди лечението, както и примери за живи, атенюирани ваксини.
- *Потенциален риск от тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия и артериална тромбоза*
 - Текст, че са наблюдавани събития на венозна и артериална тромбоемболия, включително MACE, при проучвания на Litfulo.
 - Подробна информация как да се намали потенциалният риск. Litfulo трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия. При пациенти с подозирано тромбоемболично събитие се препоръчва прекратяване на Litfulo и съвременна повторна оценка. Трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението преди започване на лечението с Litfulo.
- *Потенциален риск от злокачествено заболяване*
 - Текст, който обяснява, че в проучвания с Litfulo са наблюдавани злокачествени заболявания, включително немеланомен рак на кожата.
 - Подробна информация как да се намали потенциалният риск с конкретни клинични мерки (че трябва да се вземат предвид рисковете и ползите от лечението с Litfulo преди започването му при пациенти с известно злокачествено заболяване, или при обмисляне на продължаване на лечението с Litfulo при пациенти, които развият злокачествено заболяване, както и че се препоръчва периодичен дерматологичен преглед при пациентите, които са с повишен риск за рак на кожата).
- *Потенциален риск от невротоксичност*
 - Текст, описващ че е наблюдавана свързана с ритлецитиниб аксонална дистрофия в дългосрочни проучвания за токсичност при кучета от породата Бигъл при системни експозиции от най-малко 7,4 пъти експозицията при пациенти, лекувани с 50 mg на

ден. При системна експозиция, която е 33 пъти над очакваната експозиция при пациенти, лекувани с 50 mg на ден, аксоналната дистрофия се свързва с неврологична загуба на слух. Въпреки че тези находки са обратими след прекратяване на прилагането на ритлелитиниб при кучета, не може да се изключи напълно рискът за пациентите при дългосрочна схема на прилагане. Наличните клинични данни не показват ефект върху неврологичните резултати или резултатите, свързани със слуха.

- Подробна информация как да се намали рискът от невротоксичност, че лечението с Litfulo трябва да се прекрати в случай на поява на необясними неврологични симптоми.
- *Потенциален риск от ембриофетална токсичност след експозиция in utero*
 - Текст, информиращ че липсват или има ограничени данни от употребата на Litfulo при бременни жени.
 - Подробна информация как да се намали рискът от експозиция по време на бременност при жени с детероден потенциал въз основа на следното: Litfulo е противопоказан по време на бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 1 месец след прекратяване на приложението на Litfulo, както и пациентите да бъдат посъветвани да информират техния МС незабавно, ако мислят, че може да са бременни или бъде потвърдена бременност.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Листовка
- Карта за пациента
- **Картата за пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:
 - Текст, който да описва Litfulo (т.е. какво представлява и за какво се използва).
 - Данни за контакт с лекаря, предписващ Litfulo.
 - Текст, че КП трябва да се носи от пациента по всяко време и да се показва на МС, участващи в грижите за тях (т.е. лекари, които не предписват Litfulo, МС от спешни отделения и т.н.).
 - Описание на признаците/симптомите на инфекции, за които пациентите трябва да знаят, за да могат да потърсят помощ от техните МС:
 - Текст, който информира пациентите и техните МС за риска от живи ваксини, когато се прилагат непосредствено преди и по време на лечение с Litfulo и примери за живи ваксини.
 - Напомняне относно риска от развитие на рак. Напомняне относно риска от рак на кожата и че трябва да информират своя лекар, ако забележат някакви образувания по кожата.
 - Описание на признаците/симптомите на тромбоемболични събития, включително образуване на кръвни съсиреци във вените (дълбока венозна тромбоза) или в белите дробове (белодробна емболия) и кръвни съсиреци в артериите (артериална тромбоза), в сърцето (инфаркт), в мозъка (инсулт) или в очите (тежка загуба на зрение в едното око), за които пациентите трябва да знаят, за да могат да потърсят незабавно помощ от техните МС.
 - Текст, че лечението с Litfulo трябва да бъде прекратено в случай на поява на необясними неврологични симптоми.
 - Текст, че липсват или има ограничени данни от употребата на Litfulo при бременни жени.
 - Текст, описващ как да се намали рискът от експозиция по време на бременност при жени с детероден потенциал въз основа на следното:
 - Litfulo е противопоказан по време на бременност, жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 1 месец след прекратяване на приложението на Litfulo, както и пациентите да бъдат посъветвани да

информират техния МС незабавно, ако мислят, че може да са бременни или бъде потвърдена бременност.

- Напомняне да се използва контрацепция, че Litfulo е противопоказан по време на бременност, и че трябва да уведомят МС, ако забременеят по време на прием на Litfulo.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ С 50 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Litfulo 50 mg твърди капсули
ритлецитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа ритлецитинибов тозилат, еквивалентен на 50 mg ритлецитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. (За допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 твърди капсули
90 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да не се разчупват, разтрошават или дъвчат.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1755/002 30 твърди капсули
EU/1/23/1755/003 90 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Litfulo 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА С 50 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Litfulo 50 mg **твърди** капсули
ритлецитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка **твърда** капсула съдържа ритлецитинибов тозилат, еквивалентен на 50 mg ритлецитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза монохидрат. (За допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 **твърди** капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Да не се разчупват, разтрошават или дъвчат.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1755/001 28 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Litfulo 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ С 50 MG КАПСУЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Litfulo 50 mg **твърди** капсули
ритглецитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG (**като лого на ПРУ**)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Litfulo 50 mg твърди капсули ритлецитиниб (ritlecitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави карта за пациента, съдържаща важна информация, касаеща безопасността, с която трябва да сте запознати. Винаги носете с Вас тази карта на пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Litfulo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Litfulo
3. Как да приемате Litfulo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да приемате Litfulo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Litfulo и за какво се използва

Litfulo съдържа активното вещество ритлецитиниб. То се използва за лечение на тежка алоpecia areata при възрастни и юноши на възраст 12 години и по-големи. Алоpecia areata е заболяване, при което имунната система атакува космените фоликули, предизвиквайки възпаление, водещо до загуба на коса по скалпа, лицето и/или други части на тялото.

Litfulo действа, като намалява активността на ензими, наречени JAK3 и TЕС, които участват във възпалението на космените фоликули. Това намалява възпалението, което води до растеж на коса при пациентите с алоpecia areata.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Litfulo

Не приемайте Litfulo

- ако сте алергични към ритлецитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако понастоящем имате сериозна инфекция, включително туберкулоза.
- ако имате тежки чернодробни проблеми.
- ако сте бременна или кърмите (Вижте точка „Бременност, контрацепция и кърмене и фертилитет“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди и по време на лечението с Litfulo, ако:

- имате инфекция (възможните признаци може да са треска, изпотяване, втрисане, мускулни болки, кашлица, задух, кръв в храчките, загуба на тегло, диария, болка в корема, парене при уриниране, по-често от обичайното уриниране, чувство на силна умора). Litfulo може да намали способността на организма Ви да се бори с инфекции и може да влоши съществуващи инфекции или да повиши вероятността от получаване на нова инфекция.
- ако имате диабет или сте на възраст над 65 години, може да имате повишен риск от получаване на инфекции.
- в момента боледувате или сте боледували от туберкулоза или сте били в близък контакт с лице, болно от туберкулоза, или живеете или пътувате в региони, където туберкулозата е широко разпространена. Вашият лекар ще извърши изследване за туберкулоза преди започване на Litfulo и може да проведе и повторно изследване по време на лечението.
- имали сте някога инфекция, причинена от херпес (варицела или херпес зостер), тъй като Litfulo може да позволи тя да се върне. Кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен кожен обрив с мехури, тъй като това може да е признак на херпес зостер.
- имали сте някога хепатит В или хепатит С. Вашият лекар ще извърши изследване за хепатит преди започване на Litfulo и може да проведе и повторно изследване по време на лечението.
- имате или някога сте имали рак – не е ясно дали Litfulo повишава риска от рак и Вашият лекар ще обсъди с Вас дали лечението с това лекарство е подходящо и дали ще са необходими редовни прегледи на кожата по време на лечението.
- ако сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробен емболизъм). Кажете на Вашия лекар, ако получите болезнен подут крак, болка в гърдите или недостиг на въздух, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вените.
- имали сте кръвен съсирек в артерия в окото (ретинална оклузия) или в сърцето (инфаркт на миокарда). Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите внезапни промени в зрението (замъглено зрение, частична или пълна загуба на зрение), болка в гръдния кош, задух, тъй като тези промени може да са признаци на образувани кръвни съсиреци в артериите.
- наскоро сте ваксинирани или планирате ваксинация (имунизация) – това е така, тъй като определени ваксини (живи ваксини) не се препоръчват по време на употреба на Litfulo. Преди лечението с Litfulo се консултирайте с Вашия лекар, за да проверите дали са Ви направени всички необходими ваксинации и дали се нуждаете от допълнителни ваксинации, включително ваксиниране срещу херпес зостер.
- имате необясними симптоми, предизвикани от проблем с нервната система, докато приемате Litfulo. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали лечението трябва да бъде прекратено.

Допълнителни изследвания за наблюдение

Вашият лекар ще Ви назначи кръвни изследвания, за да провери дали имате нисък брой на белите кръвни клетки или нисък брой на тромбоцитите преди и приблизително 4 седмици след започване на лечението с Litfulo и може да коригира Вашето лечение, ако е необходимо.

Деца

Това лекарство не е подходящо за употреба при деца на възраст под 12 години, тъй като безопасността и ползите от Litfulo все още не са известни в тази възрастова група.

Други лекарства и Litfulo

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-конкретно, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Litfulo, ако приемате някое от лекарствата за лечение на:

- безпокойство или нарушения на съня (като мидазолам),
- проблеми със сърдечния ритъм (като хинидин),
- подагра (като колхицин),
- отхвърляне на трансплантиран орган (като циклоспорин, еверолимус, такролимус и сиролимус),
- мигрена (като дихидроерготамин и ерготамин),
- шизофрения и хронична психоза (като пимозид),
- астма (като теофилин),
- мускулни спазми (като тизанидин),
- идиопатична белодробна фиброза (като пирфенидон).

Litfulo може да повиши количеството на тези лекарства в кръвта.

Ако нещо от изброеното се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Litfulo.

Бременност, контрацепция, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Контрацепция при жени

Ако сте жена с детероден потенциал, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечение с Litfulo и за поне един месец след последната доза от лечението. Вашият лекар може да Ви посъветва относно подходящите методи на контрацепция.

Бременност

Не използвайте Litfulo, ако сте бременна, мислите, че може да сте бременна или планирате бременност. Това лекарство може да увреди развиващото се бебе. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението.

Кърмене

Не използвайте Litfulo, докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата или дали оказва ефект върху кърмачето. Вие или Вашият лекар трябва да решите дали ще кърмите или ще използвате това лекарство.

Фертилитет

Не е известно дали Litfulo намалява фертилитета при жени или мъже с детероден потенциал.

Шофиране и работа с машини

Litfulo не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Litfulo съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Litfulo

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно перорално.

Трябва да поглъщате капсулата цяла с вода. Не отваряйте, разтрошавайте или дъвчете капсулата преди поглъщане, тъй като това може да промени количеството лекарство, което се усвоява от организма Ви.

Можете да приемате капсулите със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Litfulo

Ако сте приели повече от необходимата доза Litfulo, трябва да се свържете с Вашия лекар. Може да получите някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Litfulo

- Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом си спомните, освен ако не трябва да приемате следващата доза след по-малко от 8 часа.
- Ако има по-малко от 8 часа преди следващата доза, не приемайте пропуснатата доза и вземете следващата доза в обичайното планирано време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата капсула.

Ако сте спрели приема на Litfulo

Не трябва да спирате приема на Litfulo, без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако трябва да спрете приема на Litfulo за кратък период от време (не повече от 6 седмици), рискът от загуба на коса по скалпа е нисък.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Говорете с Вашия лекар и потърсете медицинска помощ незабавно, ако получите някакви признаци на:

- херпес зостер, болезнен кожен обрив с мехури със или без треска
- копривна треска (уртикария), сърбящ кожен обрив

Други нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекции на носа, гърлото или трахеята
- Диария
- Замаяност
- Акне
- Обрив (различен от копривна треска и херпес зостер)
- Възпаление (подуване) на космените фоликули, което може да предизвиква сърбеж или болка (фоликулит)
- Повишение на ензим, наречен креатин фосфокиназа, наблюдавано при кръвни изследвания (повишена креатин фосфокиназа в кръвта)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Нисък брой на тромбоцитите при кръвни изследвания (намален брой на тромбоцитите)
- Нисък брой на белите кръвни клетки в резултатите при кръвни изследвания (намален брой на лимфоцитите)
- Повишение на чернодробните ензими в кръвта (повишени ALT и AST)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Litfulo

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, върху етикета на бутилката или върху блистера след „Годен до:“ или „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Litfulo

- Активно вещество: ритлечитиниб.
Всяка твърда капсула съдържа ритлечитинибов тозилат, еквивалентен на 50 mg ритлечитиниб.
- Други съставки:
Съдържание на твърдата капсула: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кросповидон, глицеролов дибехенат (вижте точка 2 „Litfulo съдържа лактоза монохидрат“).
Състав на твърдата капсула: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), железен оксид, жълт (E172), брилянтно синьо FCF (E133).
Печатно мастило: шеллак, пропиленгликол, концентриран разтвор на амоняк, черен железен оксид (E172), калиев хидроксид.

Как изглежда Litfulo и какво съдържа опаковката

Litfulo 50 mg са непрозрачни твърди капсули с жълто тяло и синьо капаче с дължина приблизително 16 mm и ширина 6 mm, с отпечатано с черно мастило върху тялото „RCB 50“, а върху капачето „Pfizer“.

Твърдите капсули 50 mg се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова запушалка, съдържащи 28 твърди капсули, или блистери от OPA/Al/PVC/Al, съдържащи 30 или 90 твърди капсули. Бутилката съдържа сушител силикагел за поддържане на капсулите сухи. Не поглъщайте сушителя силикагел.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

Производител

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.