

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Litfulo 50 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg ritlecitinibu ve formě ritlecitinib-tosilátu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 21,27 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Neprůhledné tvrdé tobolky se žlutým tělem a modrým víčkem přibližně 16 mm dlouhé a 6 mm široké s černě vytištěným nápisem „RCB 50“ na těle a nápisem „Pfizer“ na víčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Litfulo je indikován k léčbě závažné ložiskové alopecie (alopecia areata) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a dohlížet na ni lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě onemocnění alopecia areata.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 50 mg jednou denně.

Přínosy a rizika léčby je třeba opakovaně vyhodnocovat v pravidelných intervalech podle individuálních potřeb.

U pacientů, kteří po 36 týdnech léčby nevykazují známky léčebného přínosu, se má zvážit ukončení léčby.

Tabulka 1. Laboratorní hodnoty a pokyny k monitorování

Laboratorní hodnoty	Pokyny k monitorování	Postup
Počet trombocytů	Před zahájením léčby, 4 týdny po zahájení a poté v souladu s rutinní péčí o pacienta.	Léčba se má ukončit, pokud je počet trombocytů $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Lymfocyty		Léčba se má přerušit, pokud je ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, a může se znovu zahájit, jakmile se ALC vrátí nad tuto hodnotu.

Zkratka: ALC = absolutní počet lymfocytů

Zahájení léčby

Léčba ritlecitinibem se nemá zahajovat u pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (viz bod 4.4).

Přerušeni nebo ukončení léčby

Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce nebo oportunní infekce, má se léčba ritlecitinibem přerušit do doby, než bude infekce pod kontrolou (viz bod 4.4).

Přerušeni nebo ukončení léčby může být nutné z důvodu úpravy hematologických abnormalit, jak je popsáno v tabulce 1.

Pokud je přerušeni léčby nutné, je riziko významné ztráty nově vyrostlých vlasů po dočasném přerušeni léčby na dobu kratší než 6 týdnů nízké.

Vynechané dávky

V případě vynechání dávky se má pacientovi doporučit, aby užil dávku co nejdříve, pokud do další dávky nezbyvá méně než 8 hodin. Pokud do další dávky zbývá méně než 8 hodin, pacient nemá vynechanou dávku užít. Poté se má podávání obnovit v obvyklém plánovaném čase.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Ritlecitinib nebyl hodnocen u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (ESRD) ani u pacientů s transplantovanou ledvinou, a proto se jeho použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (Child Pugh A) nebo středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Ritlecitinib je kontraindikován u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Starší pacienti

U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná žádná úprava dávky. O pacientech ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené údaje.

Pediatrická populace

U dospívajících ve věku 12 až < 18 let není nutná žádná úprava dávky.

Bezpečnost a účinnost přípravku Litfulo u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Litfulo se má užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Tobolky se mají polykat vcelku a nesmí se drtit, dělit ani žvýkat, protože tyto způsoby podání nebyly v klinických studiích hodnoceny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Aktivní závažné infekce včetně tuberkulózy (TBC) (viz bod 4.4)
- Těžká porucha funkce jater (viz bod 4.2)
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Závažné infekce

U pacientů léčených ritlecitinibem byly hlášeny závažné infekce. Nejčastějšími závažnými infekcemi byly apendicitida, infekce covid-19 (včetně pneumonie) a sepse. Léčba ritlecitinibem se nesmí zahajovat u pacientů s aktivní závažnou infekcí (viz bod 4.3).

Rizika a přínosy léčby je třeba zvážit u pacientů, kteří:

- mají chronickou nebo rekurentní infekci,
- byli vystaveni tuberkulóze (TBC),
- mají v anamnéze závažnou nebo oportunní infekci,
- měli bydliště v oblastech endemického výskytu TBC nebo mykóz nebo tyto oblasti navštívili nebo
- mají základní onemocnění, které je může predisponovat k infekcím.

Pacienty je třeba během léčby ritlecitinibem a po jejím ukončení pečlivě monitorovat z hlediska rozvoje známek a příznaků infekce. Léčba se má přerušit, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Pacient, u něhož se během léčby ritlecitinibem rozvine nová infekce, má podstoupit okamžité a kompletní diagnostické testování vhodné pro imunokompromitované pacienty, je třeba u něj zahájit odpovídající antimikrobiální léčbu a důkladně jej monitorovat. Po přerušení se může léčba ritlecitinibem obnovit, jakmile bude infekce pod kontrolou.

Vzhledem k obecně vyššímu výskytu infekcí u starších pacientů a v diabetické populaci se má při léčbě starších pacientů a pacientů s diabetem postupovat s opatrností a věnovat jim zvýšenou pozornost z hlediska výskytu infekcí.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby ritlecitinibem se má u pacientů provést screeningové vyšetření na TBC. Ritlecitinib se nesmí podávat pacientům s aktivní TBC (viz bod 4.3). Před zahájením léčby ritlecitinibem se má zahájit anti-TBC léčba u pacientů s novou diagnózou latentní TBC nebo s dříve neléčenou latentní TBC. V případě pacientů s negativním testem na latentní TBC se má přesto zvážit anti-TBC léčba před zahájením léčby ritlecitinibem u pacientů s vysokým rizikem a screeningové vyšetření během léčby ritlecitinibem se má zvážit u pacientů s vysokým rizikem TBC.

Virová reaktivace

Byly hlášeny virové reaktivace, včetně případů reaktivace herpetických virů (např. herpes zoster; viz bod 4.8). Pokud se u pacienta rozvine herpes zoster, může se zvážit dočasné přerušení léčby až do odeznění epizody.

Před zahájením léčby ritlecitinibem se má provést screeningové vyšetření na virovou hepatitidu v souladu s klinickými doporučenými postupy. Pacienti s prokázanou infekcí hepatitidy B nebo C byli ze studií s ritlecitinibem vyloučeni. Během léčby ritlecitinibem se doporučuje monitorovat reaktivaci virové hepatitidy v souladu s klinickými doporučenými postupy. V případě prokázané reaktivity se má případ konzultovat s hepatologem.

Malignita (včetně nemelanomového nádorového onemocnění kůže)

U pacientů léčených ritlecitinibem byly hlášeny malignity, včetně nemelanomového nádorového onemocnění kůže (NMSC).

Není známo, zda může být selektivní inhibice JAK3 spojena s nežádoucími účinky inhibice Janusových kináz (JAK) zahrnující převážně JAK1 a JAK2. V rozsáhlé randomizované, aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (jiný inhibitor JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou (RA) ve věku 50 let a starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v porovnání s inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF) pozorována vyšší četnost malignit, zejména nádorového onemocnění plic, lymfomu a NMSC.

Jsou dostupné omezené klinické údaje ke zhodnocení potenciální souvislosti expozice ritlecitinibu s rozvojem malignit. Probíhají dlouhodobá hodnocení bezpečnosti. Před zahájením nebo pokračováním léčby u pacientů se známou malignitou jinou, než je úspěšně léčený NMSC nebo maligní nádor děložního hrdla, se mají zvážit rizika a přínosy léčby ritlecitinibem.

U pacientů se zvýšeným rizikem nádorového onemocnění kůže se doporučuje pravidelné vyšetření kůže.

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), hluboká žilní tromboza (DVT) a plicní embolie (PE)

U pacientů léčených ritlecitinibem byly hlášeny příhody žilní a arteriální tromboembolie, včetně MACE.

Není známo, zda může být selektivní inhibice JAK3 spojena s nežádoucími účinky inhibice JAK zahrnující převážně JAK1 a JAK2. V rozsáhlé randomizované, aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (jiný inhibitor JAK) u pacientů s RA ve věku 50 let a starších s nejméně jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu v porovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší četnost MACE, definovaných jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda, a na dávce závislá vyšší četnost žilní tromboembolie, včetně DVT a PE.

Probíhají dlouhodobá hodnocení bezpečnosti ritlecitinibu. Ritlecitinib se má u pacientů se známými rizikovými faktory tromboembolie používat s opatrností. U pacientů s podezřením na tromboembolickou příhodu se doporučuje ukončit léčbu ritlecitinibem a okamžitě zopakovat vyšetření. Před zahájením léčby je třeba u pacientů zvážit rizika a přínosy léčby ritlecitinibem.

Neurologické příhody

Ve studiích toxicity při dlouhodobém podávání psům rasy bigl byla pozorována axonální dystrofie související s ritlecitinibem (viz bod 5.3). V případě, že se objeví neobjasněné neurologické příznaky, se má léčba ritlecitinibem ukončit.

Hematologické abnormality

Léčba ritlecitinibem byla spojena se snížením počtu lymfocytů a trombocytů (viz bod 4.8). Před zahájením léčby ritlecitinibu se mají vyšetřit ALC a počty trombocytů. Léčba ritlecitinibem se nemá zahajovat u pacientů s $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Po zahájení léčby ritlecitinibem se přerušeni nebo ukončení léčby doporučuje na základě abnormalit ALC a počtu

trombocytů (viz bod 4.2). Vyšetření ALC a počtu trombocytů se doporučuje 4 týdny po zahájení léčby ritlecitinibem a poté v souladu s rutinní péčí o pacienta.

Vakcinace

Nejsou dostupné žádné údaje o odpovědi na vakcinaci u pacientů léčených ritlecitinibem. Během léčby ritlecitinibem a bezprostředně před ní se nemají používat živé atenuované vakcíny. Doporučuje se, aby se před zahájením léčby ritlecitinibem provedly všechny vakcinace podle současných doporučených postupů pro imunizaci, včetně profylaktické vakcinace proti infekci herpes zoster.

Starší pacienti

O pacientech ve věku ≥ 65 let jsou k dispozici omezené údaje. Ukázalo se, že věk je rizikovým faktorem nižšího ALC u pacientů ve věku ≥ 65 let.

Pomocné látky se známým účinkem

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit farmakokinetiku ritlecitinibu

Souběžné podávání opakovaných 200mg dávek itraconazolu, silného inhibitoru CYP3A, zvýšilo plochu pod křivkou (AUC)_{inf} ritlecitinibu přibližně o 15 %. To se nepovažuje za klinicky významné, a úprava dávky při souběžném podávání s inhibitory CYP3A tedy není nutná.

Souběžné podávání opakovaných 600mg dávek rifampicinu, silného induktoru enzymů CYP, snížilo AUC _{inf} ritlecitinibu přibližně o 44 %. To se nepovažuje za klinicky významné, a úprava dávky při souběžném podávání s induktory enzymů CYP tedy není nutná.

Potenciál ritlecitinibu ovlivnit farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Opakované dávky 200 mg ritlecitinibu jednou denně zvýšily AUC _{inf} midazolamu, substrátu CYP3A4, přibližně 2,7násobně a C_{max} 1,8násobně. Ritlecitinib je středně silný inhibitor CYP3A. Je třeba postupovat s opatrností při souběžném použití ritlecitinibu se substráty CYP3A (např. chinidinu, cyklosporinu, dihydroergotaminu, ergotaminu, pimozidu), kdy středně výrazné změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. Je třeba zvážit doporučení pro úpravu dávky substrátu CYP3A (např. kolchicinu, everolimu, takrolimu, sirolimu).

Opakované dávky 200 mg ritlecitinibu jednou denně zvýšily AUC _{inf} kofeinu, substrátu CYP1A2, přibližně 2,7násobně a C_{max} 1,1násobně. Ritlecitinib je středně silný inhibitor CYP1A2. Je třeba postupovat s opatrností při souběžném použití ritlecitinibu s dalšími substráty CYP1A2 (např. tizanidinem), kdy středně výrazné změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům. Je třeba zvážit doporučení pro úpravu dávky substrátu CYP1A2 (např. theofylinu, pirfenidonu).

Souběžné podání jednorázové 400mg dávky ritlecitinibu zvýšilo AUC _{inf} sumatriptanu (substrátu transportéru organických kationtů [OCT]1) přibližně 1,3 až 1,5násobně v závislosti na podané dávce sumatriptanu samotného. Zvýšení expozice sumatriptanu se nepovažuje za klinicky relevantní. Je třeba postupovat s opatrností při souběžném použití ritlecitinibu se substráty OCT1, kdy malé změny koncentrace mohou vést k závažným nežádoucím účinkům.

Ritlecitinib nezpůsobil klinicky významné změny v expozicích perorálním kontraceptivům (např. ethinylestradiolu nebo levonorgestrelu), substrátům CYP2B6 (např. efavirenzu), substrátům

CYP2C (např. tolbutamidu) nebo substrátům transportéru organických aniontů (OAT)P1B1, proteinu rezistence nádorového onemocnění prsu (BCRP) a OAT3 (např. rosuvastatinu).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Podávání ritlecitinibu se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 1 měsíce po poslední dávce přípravku Litfulo používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání ritlecitinibu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ritlecitinib byl při vysokých dávkách teratogenní u potkanů a králíků (viz bod 5.3). Přípravek Litfulo je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování ritlecitinibu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Podávání přípravku Litfulo je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Účinek ritlecitinibu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Nebyly zjištěny žádné účinky na fertilitu u potkanů při klinicky relevantních expozicích (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Litfulo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem (9,2 %), akné (6,2 %), infekce horních cest dýchacích (6,2 %), kopřivka (4,6 %), vyrážka (3,8 %), folikulitida (3,1 %) a závrať (2,3 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V placebem kontrolovaných studiích onemocnění alopecia areata bylo ritlecitinibem léčeno celkem 1 630 pacientů, což představuje 2 303 pacientoroků expozice. Tři placebem kontrolované studie byly integrovány (130 účastníků s dávkou 50 mg denně a 213 účastníků s placebem) za účelem vyhodnocení bezpečnosti ritlecitinibu v porovnání s placebem po dobu až 24 týdnů po zahájení léčby.

Tabulka 2 uvádí všechny nežádoucí účinky pozorované v placebem kontrolovaných studiích onemocnění alopecia areata uspořádané podle tříd orgánových systémů a frekvence za použití následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Herpes zoster Folikulitida Infekce horních cest dýchacích	
Poruchy nervového systému	Závrať	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné Kopřivka Vyrážka	
Vyšetření	Kreatinfosfokináza v krvi zvýšená	Počet trombocytů snížený Počet lymfocytů snížený Alaninaminotransferáza zvýšená > 3× ULN ^a Aspartátaminotransferáza zvýšená > 3× ULN ^a

a. Zahrnuje změny zjištěné během laboratorního monitorování.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů byly hlášeny infekce celkově u 31 % pacientů (80,35 na 100 pacientoroků) léčených placebem a 33 % pacientů (74,53 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem 50 mg. Ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byly hlášeny infekce celkově u 51 % pacientů (89,32 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší.

V integrované analýze bezpečnosti zahrnující všechny pacienty léčené ritlecitinibem, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga, byly hlášeny infekce celkově u 45,4 % pacientů (50,02 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší. Infekce byly většinou mírné nebo středně těžké.

V placebem kontrolovaných studiích bylo procento pacientů, u kterých byl v souvislosti s infekcí hlášen nežádoucí účinek herpes zoster, 1,5 % ve skupině léčené ritlecitinibem 50 mg oproti 0 u placebo. Všechny případy infekce herpes zoster byly nezávažné; u 1 pacienta užívajícího ritlecitinib 200/50 mg (200 mg jednou denně po dobu 4 týdnů a dále 50 mg jednou denně) se vyskytla příhoda infekce způsobené virem varicella zoster, která splňovala kritéria oportunní infekce (herpes zoster postihující více dermatomů). Ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byl hlášen herpes zoster u 2,3 % pacientů (2,61 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší.

V integrované analýze bezpečnosti zahrnující všechny pacienty léčené ritlecitinibem, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga, byla četnost infekce herpes zoster u pacientů léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší 1,10 na 100 pacientoroků.

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů nebyly hlášeny žádné závažné infekce u pacientů léčených placebem nebo ritlecitinibem 50 mg. Podíl a četnost závažných infekcí u pacientů léčených ritlecitinibem 200/50 mg byly 0,9 % (2,66 na 100 pacientoroků). Ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byly hlášeny závažné infekce u 0,8 % pacientů (0,86 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší. V integrované analýze bezpečnosti zahrnující všechny pacienty léčené ritlecitinibem, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga, byly podíl a četnost závažných infekcí při léčbě ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší 0,8 % (0,59 na 100 pacientoroků).

Oportunní infekce

Oportunní infekce herpes zoster postihující více dermatomů byly hlášeny u 1 pacienta (0,50 na 100 pacientoroků) léčeného ritlecitinibem 200/50 mg v placebem kontrolovaných studiích, u žádného pacienta ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů a u 2 pacientů (0,09 na 100 pacientoroků) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší v integrované analýze bezpečnosti, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga. Případy oportunní infekce herpes zoster byly mírné nebo středně těžké.

Snížený počet lymfocytů

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů a ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byla léčba ritlecitinibem spojena se snížením počtu lymfocytů. Maximální účinky na lymfocyty byly pozorovány do 4 týdnů, poté zůstal počet lymfocytů při pokračování léčby stabilní na nižší hladině. V integrované analýze bezpečnosti zahrnující všechny pacienty léčené ritlecitinibem, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga, se potvrzený ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ vyskytl u 2 účastníků ($< 0,1 \%$) léčených ritlecitinibem 50 mg.

Snížený počet trombocytů

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů a ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byla léčba ritlecitinibem spojena se snížením počtu trombocytů. Maximální účinky na trombocyty byly pozorovány do 4 týdnů, poté zůstal počet trombocytů při pokračování léčby stabilní na nižší hladině. V integrované analýze bezpečnosti zahrnující všechny pacienty léčené ritlecitinibem, včetně dlouhodobé studie a studie vitiliga, měl 1 pacient ($< 0,1 \%$) léčený ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší potvrzený počet trombocytů $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK)

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů byly příhody zvýšené CPK v krvi hlášeny u 2 pacientů (1,5 %) léčených ritlecitinibem 50 mg. Ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byly příhody zvýšené CPK v krvi hlášeny u 3,8 % pacientů léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší. Zvýšení CPK $> 5 \times$ horní hranice normálu (ULN) byla hlášena u 2 (0,9 %) pacientů léčených placebem a u 5 (3,9 %) pacientů léčených ritlecitinibem 50 mg. Ve studii AA-I trvajících až 48 týdnů byla zvýšení CPK $> 5 \times$ ULN hlášena u 6,6 % pacientů léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší. Zvýšení byla většinou přechodná a žádné zvýšení nevedlo k ukončení léčby.

Zvýšení aminotransferáz

V placebem kontrolovaných studiích trvajících až 24 týdnů byly příhody zvýšení hodnot ALT a AST ($> 3 \times$ ULN) hlášeny u 3 pacientů (0,9 %; ALT) a u 2 pacientů (0,6 %; AST) léčených ritlecitinibem v dávce 50 mg nebo vyšší. Zvýšení byla většinou přechodná a žádné nevedlo k ukončení léčby.

Pediatrická populace

Do placebem kontrolovaných studií ritlecitinibu v léčbě onemocnění alopecia areata bylo zařazeno celkem 181 dospívajících (ve věku 12 až < 18 let).

Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících byl podobný jako u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ritlecitinib byl v placebem kontrolovaných studiích podáván až do jednorázové perorální dávky 800 mg a opakovaných perorálních dávek 400 mg denně po dobu 14 dnů. Nebyly zjištěny žádné specifické toxicity. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků (viz bod 4.8). Na předávkování ritlecitinibem neexistuje žádné specifické antidotum. Léčba má být symptomatická a podpůrná.

Farmakokinetické (PK) údaje až do jednorázové perorální dávky 800 mg včetně u zdravých dospělých dobrovolníků naznačují, že více než 90 % podané dávky se pravděpodobně eliminuje do 48 hodin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory Janus kináz (JAK), ATC kód: L04AF08

Mechanismus účinku

Ritlecitinib nevratně a selektivně inhibuje Janus kinázu (JAK) 3 a rodinu tyrosinkináz exprimovaných v hepatocelulárním karcinomu (TEC) blokováním vazebného místa pro adenosintrifosfát (ATP). V buněčném prostředí ritlecitinib specificky inhibuje společné γ signální dráhy cytokinů (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 a IL-21) prostřednictvím JAK3 dependentních receptorů společného γ řetězce. Ritlecitinib dále inhibuje rodinu TEC kináz, což vede ke snížené cytolytické aktivitě NK buněk a CD8+ T buněk.

Obě signální dráhy zprostředkované rodinami JAK3 a TEC se podílejí na patogenezi onemocnění alopecia areata, úplná patofyziologie však stále není objasněna.

Farmakodynamické účinky

Podskupiny lymfocytů

U pacientů s alopecií areatou byla léčba ritlecitinibem spojena s časným, na dávce závislým snížením absolutních hladin lymfocytů, podskupin T lymfocytů (CD3) a T lymfocytů (CD4 a CD8). Po počátečním snížení se hladiny částečně obnovily a zůstaly stabilní po dobu až 48 týdnů. V žádné léčebné skupině nebyly pozorovány žádné změny v B lymfocytech (CD19). U NK buněk (CD16/56) došlo k časnému, na dávce závislému snížení, poté zůstaly stabilní po dobu až 48 týdnů.

Imunoglobuliny

U pacientů s onemocněním alopecia areata nebyla léčba ritlecitinibem spojena s klinicky významnými změnami imunoglobulinů (Ig)G, IgM nebo IgA po dobu až 48 týdnů, což naznačuje nedostatečnou systémovou humorální imunosupresi.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost ritlecitinibu byly hodnoceny v pivotní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (studii AA-I) u pacientů s onemocněním alopecia areata ve věku 12 let a starších s $\geq 50\%$ ztrátou vlasů, včetně alopecie totalis a alopecie universalis. V této studii byla rovněž hodnocena odpověď na dávku ritlecitinibu. Období hodnocené léčby sestávalo z 24týdenního období kontrolovaného placebem a 24týdenního období prodloužení. Studie AA-I hodnotila celkem 718 pacientů, kteří byli na dobu 48 týdnů randomizováni k jednomu z následujících léčebných režimů: 1) 200 mg jednou denně po dobu 4 týdnů a poté 50 mg jednou denně po dobu 44 týdnů; 2) 200 mg jednou denně po dobu 4 týdnů a poté 30 mg jednou denně po dobu 44 týdnů; 3) 50 mg jednou denně po dobu 48 týdnů; 4) 30 mg jednou denně po dobu 48 týdnů; 5) 10 mg jednou denně po dobu 48 týdnů; 6) placebo po dobu 24 týdnů a poté 200 mg jednou denně po dobu 4 týdnů a 50 mg jednou denně po dobu 20 týdnů; nebo 7) placebo po dobu 24 týdnů a poté 50 mg po dobu 24 týdnů.

Tato studie hodnotila jako primární cílový parametr podíl subjektů, které ve 24. týdnu dosáhly skóre podle nástroje pro hodnocení závažnosti alopecie (SALT, *Severity of Alopecia Tool*) ≤ 10 (90 % nebo více vlasové pokrývky). Dále tato studie hodnotila jako hlavní sekundární cílový parametr odpověď podle změny celkového vnímání onemocnění pacientem (PGI-C, *Patient's Global Impression of Change*) ve 24. týdnu a také hodnotila jako sekundární cílové parametry skóre SALT ≤ 20 (80 % nebo více vlasové pokrývky) ve 24. týdnu a zlepšení v obnovení růstu obočí a/nebo očních řas ve 24. týdnu.

Výchozí charakteristiky

Ve studii AA-I byli hodnoceni pacienti mužského nebo ženského pohlaví ve věku 12 let a starší. Všichni pacienti měli onemocnění alopecia areata s $\geq 50\%$ ztrátou vlasů (skóre podle nástroje pro hodnocení závažnosti alopecie [SALT, *Severity of Alopecia Tool*] ≥ 50) bez prokázaného obnovení

růstu terminálních vlasů v předchozích 6 měsících a se současnou epizodou ztráty vlasů trvající ≤ 10 let a bez jiné známé příčiny ztráty vlasů (např. androgenetické alopecie).

Napříč všemi léčebnými skupinami bylo 62,1 % žen, 68,0 % bělochů, 25,9 % Asijců a 3,8 % černochů nebo Afroameričanů. Průměrný věk pacientů byl 33,7 roku a většina (85,4 %) byli dospělí (ve věku ≥ 18 let). Celkem bylo zařazeno 105 (14,6 %) pacientů ve věku 12 až < 18 let a 20 (2,8 %) pacientů ve věku 65 let a starších. Průměrné (SD) výchozí absolutní skóre SALT se napříč léčebnými skupinami pohybovalo od 88,3 (16,87) do 93,0 (11,50); u pacientů bez alopecie totalis / alopecie universalis ve výchozím stavu se průměrné skóre SALT pohybovalo od 78,3 do 87,0. Většina pacientů napříč léčebnými skupinami měla ve výchozím stavu abnormální obočí (83,0 %) a oční řasy (74,7 %). Medián doby od diagnózy onemocnění alopecia areata byl 6,9 roku a medián doby trvání současné epizody onemocnění alopecia areata byl 2,5 roku. Randomizace byla stratifikována podle stavu alopecie totalis / alopecie universalis, přičemž 46 % pacientů bylo klasifikováno jako pacienti s alopecii totalis / alopecii universalis na základě výchozího skóre SALT 100.

Klinická odpověď

Významně vyšší podíl pacientů dosáhl ve 24. týdnu odpovědi SALT ≤ 10 při léčbě ritlecitinibem 50 mg v porovnání s placebem (tabulka 3). Četnost odpovědi SALT ≤ 10 u ritlecitinibu 50 mg se ve 48. týdnu dále zvýšila (obrázek 1).

Významně vyšší podíl pacientů dosáhl ve 24. týdnu odpovědi podle změny celkového vnímání onemocnění pacientem (PGI-C, *Patient's Global Impression of Change*) při léčbě ritlecitinibem 50 mg v porovnání s placebem (tabulka 3), přičemž četnosti odpovědi se do 48. týdne dále zvyšovaly (obrázek 1).

Významně vyšší podíl pacientů dosáhl ve 24. týdnu odpovědi SALT ≤ 20 při léčbě ritlecitinibem 50 mg v porovnání s placebem (tabulka 3). Četnost odpovědi SALT ≤ 20 se ve 48. týdnu dále zvýšila.

Zlepšení v obnovení růstu obočí a/nebo očních řas byla pozorována ve 24. týdnu (tabulka 3) při léčbě ritlecitinibem 50 mg u pacientů s abnormálním obočím a/nebo očními řasami ve výchozím stavu, s dalším zvýšením pozorovaným ve 48. týdnu.

Účinky léčby ve 24. týdnu v podskupinách (věk, pohlaví, rasa, region, tělesná hmotnost, doba trvání onemocnění od diagnózy, doba trvání současné epizody, předchozí farmakologická léčba) byly konzistentní s výsledky u celkové hodnocené populace. Účinky léčby ve 24. týdnu v podskupině alopecie totalis / alopecie universalis byly nižší v porovnání s podskupinou bez alopecie totalis / alopecie universalis. Účinky léčby ve 24. týdnu u dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let byly konzistentní s výsledky u celkové hodnocené populace.

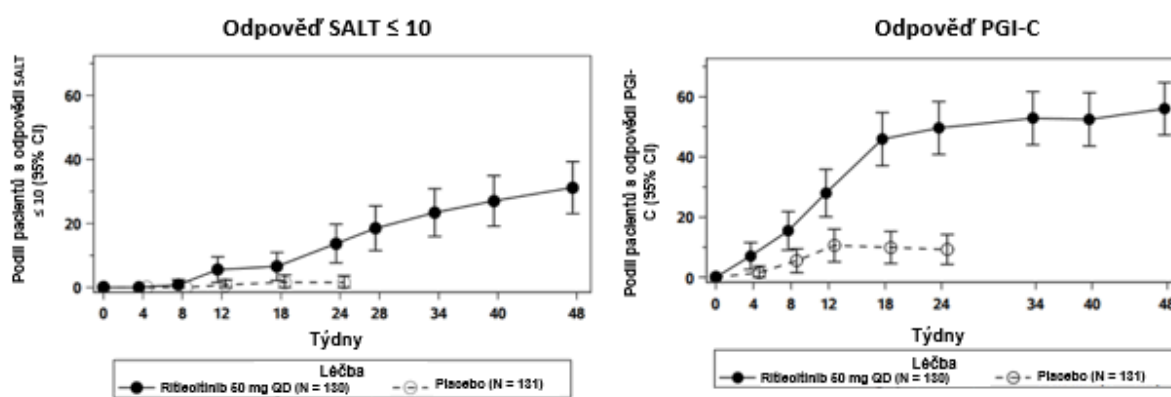
Tabulka 3. Výsledky účinnosti ritlecitinibu ve 24. týdnu

Cílový parametr	Ritlecitinib 50 mg jednou denně (n = 130) % pacientů s odpovědí	Placebo (n = 131) % pacientů s odpovědí	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
Odpověď SALT $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Odpověď PGI-C ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Odpověď SALT $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Odpověď EBA ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Odpověď ELA ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Zkratky: EBA = hodnocení obočí; ELA = hodnocení očních řas; CI = interval spolehlivosti; n = celkový počet pacientů; PGI-C = změna celkového vnímání onemocnění pacientem; SALT = nástroj pro hodnocení závažnosti alopecie (*Severity of Alopecia Tool*)

- Pacienti s odpovědí SALT ≤ 10 byli pacienti se ztrátou vlasů ≤ 10 %. Rozmezí skóre SALT je od 0 do 100, přičemž 0 = žádná ztráta vlasů a 100 = úplná ztráta vlasů.
- Statisticky významné s korekcí na multiplicitu.
- Pacienti s odpovědí PGI-C byli pacienti se skóre „středně zlepšené“ nebo „velmi zlepšené“ podle 7bodové stupnice od „velmi zlepšené“ po „velmi zhoršené“.
- Pacienti s odpovědí SALT ≤ 20 byli pacienti se ztrátou vlasů ≤ 20 %. Rozmezí skóre SALT je od 0 do 100, přičemž 0 = žádná ztráta vlasů a 100 = úplná ztráta vlasů.
- Statisticky významné.
- Odpověď EBA je definována jako zlepšení nejméně o 2 stupně oproti výchozímu stavu nebo normální skóre EBA na 4bodové stupnici u pacientů s abnormálním obočím ve výchozím stavu.
- Odpověď ELA je definována jako zlepšení nejméně o 2 stupně oproti výchozímu stavu nebo normální skóre ELA na 4bodové stupnici u pacientů s abnormálními očními řasami ve výchozím stavu.

Obrázek 1. Odpověď SALT ≤ 10 a PGI-C do 48. týdne



Zkratky: CI = interval spolehlivosti; n = celkový počet pacientů; PGI-C = změna celkového vnímání onemocnění pacientem; QD = jednou denně; SALT = nástroj pro hodnocení závažnosti alopecie (*Severity of Alopecia Tool*)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s ritlecitinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě onemocnění alopecia areata (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absolutní biologická perorální dostupnost ritlecitinibu je kolem 64 %. Na základě perorálního a intravenózního podání značené léčivé látky byl relativní objem značených sloučenin (perorálních/intravenózních) nalezených v moči kolem 89 %, což naznačuje absorbovanou vysokou frakci (f_a). Vrcholových plazmatických koncentrací se dosahuje do 1 hodiny po opakovaných perorálních dávkách. Jídlo nemá klinicky významný vliv na rozsah absorpce ritlecitinibu, protože vysoce tučné jídlo snížilo C_{max} ritlecitinibu o ~32 % a zvýšilo AUC_{inf} o ~11 %. V placebem kontrolovaných studiích se ritlecitinib podával bez ohledu na jídlo (viz bod 4.2).

In vitro je ritlecitinib substrátem P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP. Vzhledem k tomu, že ritlecitinib má absorbovanou vysokou frakci (f_a) a C_{max} i AUC se zvyšuje úměrně dávce (rozmezí jednorázové dávky 20–200 mg), se však nepředpokládá, že P-gp a BCRP má významný vliv na absorpci ritlecitinibu.

Distribuce

Po intravenózním podání je distribuční objem ritlecitinibu kolem 74 l. Přibližně 14 % cirkulujícího

ritlecitinibu je navázáno na plazmatické bílkoviny, primárně na albumin. Distribuční poměr krev/plazma u ritlecitinibu je 1,62. Ritlecitinib je kovalentním inhibitorem, u kterého byla prokázána vazba na necílové bílkoviny, jako jsou MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 a UGT1A4, přičemž některé z nich mohou být klinicky relevantní pro lékové interakce (viz bod 4.5).

Biotransformace

Metabolismus ritlecitinibu je zprostředkován několika izoformami glutathion S-transferázy (GST: cytozolickými GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 a mikrozomálními bílkovinami spojenými s membránou, které se podílejí na metabolismu eikosanoidu a glutathionu [MAPEG]1/2/3) a enzymů CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 a CYP2C9), přičemž neexistuje jediná cesta, která by se podílela na clearance z více než 25 %. Je tedy nepravděpodobné, že by léčivé přípravky inhibující selektivní metabolické cesty měly vliv na systémové expozice ritlecitinibu. Je nepravděpodobné, že by specifické inhibitory transportérů vedly ke klinicky relevantním změnám v biologické dostupnosti ritlecitinibu.

Ve studii s radioaktivně značeným přípravkem u lidí byl ritlecitinib cirkulující látkou s nejvyšší prevalencí (30,4 % cirkulující radioaktivity) po perorálním podání s hlavním metabolitem M2 v podobě cysteinového konjugátu (16,5 %), který je farmakologicky inaktivní.

Eliminace

Ritlecitinib se eliminuje primárně mechanismem metabolické clearance, přičemž přibližně 4 % dávky se vylučuje močí jako nezměněná léčivá látka. Přibližně 66 % radioaktivně značené dávky ritlecitinibu se vylučuje močí a 20 % stolicí. Po opakovaných perorálních dávkách bylo ustáleného stavu dosaženo v důsledku nestacionární PK přibližně do 4. dne. Ukázalo se, že PK parametry v ustáleném stavu AUC_{tau} a C_{max} se zvyšují přibližně úměrně dávce až do 200 mg s průměrným terminálním poločasem v rozmezí od 1,3 do 2,3 hodiny.

Zvláštní populace

Tělesná hmotnost, pohlaví, genotyp, rasa a věk

Tělesná hmotnost, pohlaví, genotyp GST P1, M1 a T1, rasa a věk neměly klinicky významný vliv na expozici ritlecitinibu.

Dospívající (≥ 12 až < 18 let)

Na základě populační PK analýzy nebyl u dospívajících pacientů zjištěn žádný klinicky relevantní rozdíl v expozicích ritlecitinibu v porovnání s dospělými.

Děti (< 12 let)

PK ritlecitinibu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena.

Porucha funkce ledvin

AUC_{24} u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadnutá glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min) byla asi o 55 % a C_{max} 44 % vyšší v porovnání s odpovídajícími účastníky s normální funkcí ledvin. To potvrdila populační PK analýza. Tyto změny se nepovažují za klinicky významné. Ritlecitinib nebyl hodnocen u pacientů s lehkou (eGFR 60 až < 90 ml/min) nebo středně těžkou (eGFR 30 až < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin. Na základě výsledků zjištěných u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se však nepředpokládá klinicky významné zvýšení expozice ritlecitinibu u těchto pacientů. Stav eGFR a klasifikace funkce ledvin účastníků byly stanoveny za použití vzorce pro úpravu diety při onemocnění ledvin (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*).

Vzhledem k výše uvedeným předpokladům není nutná žádná úprava dávky u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Ritlecitinib nebyl hodnocen u pacientů v ESRD ani u příjemců transplantované ledviny (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou (Child Pugh B) poruchou funkce jater měli 18,5% zvýšení AUC₂₄ ritlecitinibu v porovnání s účastníky s normální funkcí jater. Ritlecitinib nebyl hodnocen u pacientů s lehkou (Child Pugh A) poruchou funkce jater. Na základě výsledků zjištěných u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se však nepředpokládá klinicky významné zvýšení expozice ritlecitinibu u těchto pacientů. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (viz bod 4.2). Ritlecitinib nebyl hodnocen u pacientů s těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

V neklinických studiích toxicity byly pozorovány snížené počty lymfocytů a snížená lymfoidní celularita orgánů a tkání imunitního a hematopoetického systému, což bylo připisováno farmakologickým vlastnostem (inhibici JAK3/TEC) ritlecitinibu.

Dlouhodobé podávání ritlecitinibu psům rasy bigl vedlo k výskytu axonální dystrofie při systémových expozicích nejméně 7,4násobku předpokládané expozice u pacientů léčených 50 mg denně (na základě nevázané AUC₂₄). Axonální dystrofie patrně souvisí s vazbou na necílové neuronální bílkoviny. Není známo, zda se axonální dystrofie u psů vyskytovala při nižších systémových expozicích. Při systémové expozici, která 33násobně převyšovala předpokládanou expozici u pacientů léčených 50 mg denně (na základě nevázané AUC₂₄), byla axonální dystrofie spojena s neurologickou ztrátou sluchu. Přestože se prokázalo, že tyto nálezy po vysazení dávek ritlecitinibu u psů ustoupily, riziko pro pacienty nelze při dlouhodobém režimu podávání zcela vyloučit (viz bod 4.4).

Genotoxicita

Ritlecitinib nebyl mutagenní v testu bakteriální mutagenity (Amesově testu). Ritlecitinib není podle výsledků *in vivo* mikrojaderného testu kostní dřeně potkanů aneugenní ani klastogenní při expozicích odpovídajících 130násobku MRHD na bázi nevázané AUC.

Karcinogenita

Nebyl pozorován žádný průkaz karcinogenity u 6měsíčních myší Tg.ras H2, kterým byl podáván ritlecitinib při expozicích odpovídajících 11násobku MRHD na bázi nevázané AUC. Ve 2leté studii karcinogenity u potkanů byla po podání ritlecitinibu při expozicích odpovídajících 29násobku MRHD na bázi nevázané AUC zaznamenána vyšší incidence benigních tymomů u samic potkanů a benigních folikulárních adenomů štítné žlázy u samců potkanů. Při této expozici ritlecitinibu nelze vyloučit vyšší incidenci maligních tymomů u samic potkanů. Žádné tymomy ani folikulární adenomy štítné žlázy v souvislosti s ritlecitinibem nebyly pozorovány při expozicích odpovídajících 6,3násobku MRHD na bázi nevázané AUC.

Reprodukční a vývojová toxicita

Ritlecitinib nemá žádný účinek na fertilitu samic potkanů při expozicích odpovídajících 55násobku MRHD na bázi nevázané AUC. Účinek na fertilitu samců potkanů byl zaznamenán (vyšší preimplantační ztráta vedoucí k nižšímu počtu implantačních míst a odpovídající nižší velikost vrhu u neléčených samic pářených se samci, kterým byl podáván ritlecitinib) při expozicích odpovídajících 55násobku MRHD na bázi nevázané AUC. Nebyl zaznamenán žádný účinek na fertilitu samců při expozicích odpovídajících 14násobku MRHD na bázi nevázané AUC. Ve studii fertility u potkanů nebyl při jakékoli dávce zaznamenán žádný účinek na spermatogenezi (počty spermií, rychlost tvorby spermií, motilitu a morfologii).

Ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic potkanů vedlo perorální podávání ritlecitinibu od 6. do 17. dne gestace ke kosterním malformacím a změnám u plodů a k nižší tělesné hmotnosti plodů

při expozicích vyšších než nebo odpovídajících 49násobku nevázané AUC pro MRHD (viz bod 4.3). Nebyl zjištěn žádný účinek na embryo-fetální vývoj při expozicích odpovídajících 16násobku nevázané AUC pro MRHD.

Ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic králíků vedlo perorální podávání ritlecitinibu od 7. do 19. dne gestace k nižší střední tělesné hmotnosti plodů a vyšší incidenci viscerálních malformací, kosterních malformací a kosterních změn při expozicích odpovídajících 55násobku nevázané AUC pro MRHD (viz bod 4.3). Nebyl zjištěn žádný účinek na embryo-fetální vývoj při expozicích odpovídajících 12násobku nevázané AUC pro MRHD.

Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje u potkanů vedlo perorální podávání ritlecitinibu od 6. dne gestace až do 20. dne laktace k vývojové toxicitě, která zahrnovala nižší přežití po narození, nižší tělesnou hmotnost potomků a sekundární opoždění vývoje při expozicích odpovídajících 41násobku nevázané AUC pro MRHD (viz bod 4.3). Odchované samice v generaci F1 vykazovaly nižší střední počet žlutých tělísek při expozicích odpovídajících 41násobku nevázané AUC pro MRHD. Nebyl zjištěn žádný účinek na prenatalní a postnatalní vývoj při expozicích odpovídajících 14násobku nevázané AUC pro MRHD.

Ve studii toxicity u juvenilních potkanů nebylo perorální podávání ritlecitinibu od 10. do 60. dne po narození (srovnatelné s lidským věkem od kojence až do dospívání) spojeno s účinky na nervový nebo kosterní systém.

Laktace

Po podání ritlecitinibu laktujícím samicím potkanů byly koncentrace ritlecitinibu v mateřském mléce v průběhu času vyšší než jeho koncentrace v plazmě, přičemž střední poměr AUC v mléce a plazmě byl stanoven na 2,2 (viz bod 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tvrdé tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Monohydrát laktózy
Krospovidon
Glycerol-dibehenát

Obal tvrdé tobolky

Hypromelóza (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Brilantní modř FCF (E 133)

Barva potisku

Šelak
Propylenglykol
Koncentrovaný roztok amoniaku
Černý oxid železitý (E 172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) se silikagelovým vysoušedlem a polypropylenovým uzávěrem obsahující 28 tvrdých tobolek.

Blistry z OPA/Al/PVC/Al obsahující 10 tvrdých tobolek. Jedno balení obsahuje 30 nebo 90 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením ritlecitinibu na trh v jednotlivých členských státech musí MAH s příslušným národním orgánem dohodnout obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech ostatních aspektů programu.

Cílem edukačního programu je zvýšit povědomí o bezpečnostních rizicích přípravku, zejména s ohledem na infekce (včetně infekce herpes zoster a závažných infekcí a oportunních infekcí), tromboembolické příhody včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a arteriální trombózy, MACE, malignity, neurotoxicitu a embryo-fetální toxicitu po expozici *in utero*.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je ritlecitinib uveden na trh, měli všichni lékaři a pacienti/pečovatelé, u kterých se předpokládá, že budou ritlecitinib předepisovat, vydávat nebo používat, přístup k níže uvedenému edukačnímu balíčku nebo aby jim byl poskytnut:

Edukační materiál pro lékaře má obsahovat následující:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příbalová informace
- Příručka pro zdravotnické pracovníky
- Karta pacienta

Příručka pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat tyto hlavní prvky:

- Text pro lékaře, aby informovali pacienty o významu karty pacienta
- *Potenciální riziko infekcí (včetně infekce herpes zoster a závažných nebo oportunních infekcí)*
 - Informace, že přípravek Litfulo se nesmí podávat u pacientů s aktivní závažnou infekcí
 - Text o riziku infekcí během léčby přípravkem Litfulo
 - Text doporučující zvážení rizikových faktorů pro infekci včetně vyššího věku a diabetu
 - Podrobné informace o tom, jak snížit riziko infekce za použití specifických klinických opatření (jaké laboratorní parametry se mají vyšetřit před zahájením léčby přípravkem Litfulo, screeningové vyšetření na TBC, screeningové vyšetření na virovou hepatitidu a dočasné přerušování léčby přípravkem Litfulo, pokud infekce nereaguje na příslušnou léčbu, a to do doby, než bude infekce pod kontrolou)
 - Text uvádějící, že během léčby a bezprostředně před ní je třeba se vyvarovat použití živých atenuovaných vakcín, včetně příkladů živých atenuovaných vakcín
- *Potenciální riziko tromboembolických příhod, včetně hluboké žilní trombózy, plicní embolie a arteriální trombózy*
 - Text uvádějící, že ve studiích s přípravkem Litfulo byly pozorovány příhody žilní arteriální tromboembolie, včetně MACE
 - Podrobné informace o tom, jak snížit potenciální riziko: přípravek Litfulo se má u pacientů se známými rizikovými faktory tromboembolie používat s opatrností; u pacientů s podezřením na tromboembolickou příhodu se doporučuje ukončit léčbu přípravkem Litfulo a okamžitě přehodnotit riziko VTE. Před zahájením léčby přípravkem Litfulo je třeba u pacientů zvážit rizika a přínosy léčby
- *Potenciální riziko malignit*
 - Text uvádějící, že ve studiích s přípravkem Litfulo byly pozorovány malignity, včetně nemelanomového nádorového onemocnění kůže
 - Podrobné údaje o tom, jak snížit potenciální riziko specifickými klinickými opatřeními (že je nutné zvážit rizika a přínosy léčby přípravkem Litfulo před zahájením léčby u pacientů se známou malignitou, nebo pokud se zvažuje pokračování v léčbě přípravkem Litfulo u pacientů, u kterých se rozvinula malignita, a že u pacientů se zvýšeným rizikem nádorového onemocnění kůže se doporučuje pravidelné vyšetření kůže)
- *Potenciální riziko neurotoxicity*
 - Text uvádějící, že ve studiích toxicity při dlouhodobém podávání psům rasy bígl byla pozorována axonální dystrofie související s ritlecitinibem při systémových expozicích nejméně 7,4násobku předpokládané expozice u pacientů léčených 50 mg denně; při systémové expozici, která 33násobně převyšovala předpokládanou expozici u pacientů léčených 50 mg denně, byla axonální dystrofie spojena s neurologickou ztrátou sluchu; přestože se prokázalo, že tyto nálezy po vysazení dávek ritlecitinibu u psů ustoupily, riziko pro pacienty nelze při dlouhodobém režimu podávání zcela vyloučit; dostupné klinické údaje nenaznačují účinek na neurologické nebo audiologické výsledky
 - Podrobné informace o tom, jak snížit riziko neurotoxicity; v případě, že se objeví neobjasněné neurologické příznaky, se má léčba přípravkem Litfulo ukončit
- *Potenciální riziko embryo-fetální toxicity po expozici in utero*
 - Text uvádějící, že údaje o podávání přípravku Litfulo těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici
 - Podrobné údaje o tom, jak u žen ve fertilním věku snížit riziko expozice během těhotenství, na základě těchto informací: přípravek Litfulo je v těhotenství

kontraindikován, ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby během léčby a po dobu 1 měsíce po vysazení přípravku Litfulo používaly účinnou antikoncepci, a doporučit pacientkám, aby okamžitě informovaly svého lékaře v případě, že se budou domnívat, že by mohly být těhotné, nebo v případě potvrzeného těhotenství

Informační balíček pro pacienty má obsahovat následující:

- Příbalová informace
- Karta pacienta
- **Karta pacienta** má obsahovat tyto hlavní informace:
 - Text popisující přípravek Litfulo (tzn. o co se jedná a k čemu je určen)
 - Kontaktní údaje na lékaře, který předepsal přípravek Litfulo
 - Text uvádějící, že kartu pacienta má pacient nosit vždy u sebe a má ji ukázat zdravotnickým pracovníkům, kteří mu poskytují zdravotní péči (tj. při předepisování jiných léků, než je přípravek Litfulo, lékařům na pohotovosti atd.)
 - Popis známek/příznaků infekcí kterých si mají být pacienti vědomi, aby mohli vyhledat péči u svého lékaře:
 - text informující pacienty a jejich lékaře o riziku při podání živých vakcín bezprostředně před léčbou nebo během léčby přípravkem Litfulo, včetně příkladů živých vakcín
 - Připomenutí rizika nádorového onemocnění. Co se týká připomenutí nádorového onemocnění kůže, nutnost v případě zjištění jakýchkoliv nových změn na kůži kontaktovat svého lékaře
 - Popis známek/příznaků tromboembolických příhod, včetně krevních sraženin v žilách (hluboká žilní trombóza) nebo plicích (plicní embolie) a tepnách (arteriální trombóza), v srdci (srdeční infarkt), v mozku (mrtvice) nebo v oku (těžká ztráta zraku v jednom oku), kterých si má být pacient vědom, aby mohl vyhledat okamžitou pomoc lékaře
 - Text uvádějící, že v případě, že se objeví neobjasněné neurologické příznaky, se má léčba přípravkem Litfulo ukončit
 - Text uvádějící, že údaje o podávání přípravku Litfulo těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici
 - Text popisující, jak u žen ve fertilním věku snížit riziko expozice během těhotenství, na základě těchto informací:
 - přípravek Litfulo je v těhotenství kontraindikován, ženám ve fertilním věku se má doporučit, aby během léčby a po dobu 1 měsíce po vysazení přípravku Litfulo používaly účinnou antikoncepci, a doporučit pacientkám, aby okamžitě informovaly svého lékaře v případě, že se budou domnívat, že by mohly být těhotné, nebo v případě potvrzeného těhotenství
 - přípravek Litfulo je v těhotenství kontraindikován, připomenutí používat antikoncepci a informovat lékaře v případě otěhotnění během užívání přípravku Litfulo

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTROVÉ BALENÍ PRO 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Litfulo 50 mg tvrdé tobolky
ritlecitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg ritlecitinibu ve formě ritlecitinib-tosilátu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. (Další informace naleznete v příbalové informaci.)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
90 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1755/002 30 tvrdých tobolek
EU/1/23/1755/003 90 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Litfulo 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY PRO 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Litfulo 50 mg tvrdé tobolky
ritlecitinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg ritlecitinibu ve formě ritlecitinib-tosilátu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. (Další informace naleznete v příbalové informaci.)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Tobolky nedělte, nedrťte ani nežvýkejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Vysoušedlo nepolykejte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1755/001 28 tvrdých tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Litfulo 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY PRO TOBOLKY 50 MG

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Litfulo 50 mg tvrdé tobolky
ritlecitinib

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer Europe MA EEIG (v podobě loga držitele rozhodnutí o registraci)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Litfulo 50 mg tvrdé tobolky ritlecitinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař vydá kartu pacienta, ve které jsou uvedeny důležité informace, s nimiž se musíte seznámit. Tuto kartu pacienta noste u sebe.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Litfulo a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Litfulo užívat
3. Jak se přípravek Litfulo užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Litfulo uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Litfulo a k čemu se používá

Přípravek Litfulo obsahuje léčivou látku ritlecitinib. Používá se k léčbě závažné ložiskové plešatosti (alopecia areata) u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších. Alopecia areata je onemocnění, při kterém vlastní imunitní systém těla napadá vlasové váčky a způsobuje jejich zánět, což vede ke ztrátě vlasů a ochlupení na hlavě, obličeji a/nebo jiných částech těla.

Přípravek Litfulo působí snížením aktivity enzymů, které se nazývají JAK3 a TEC kinázy a které se podílejí na zánětu vlasových váčků. Tím dochází ke zmírnění zánětu a následnému obnovení růstu vlasů u pacientů s onemocněním alopecia areata.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Litfulo užívat

Neužívejte přípravek Litfulo

- jestliže jste alergický(á) na ritlecitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže máte v současnosti závažnou infekci včetně tuberkulózy;
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater;
- jestliže jste těhotná nebo kojíte (viz bod Těhotenství, antikoncepce, kojení a plodnost).

Upozornění a opatření

Před léčbou a během léčby přípravkem Litfulo se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte infekci (případnými známkami mohou být horečka, pocení, třesavka, svalové bolesti, kašel, dušnost, krev v hlenech, úbytek tělesné hmotnosti, průjem, bolest břicha, pálení při

močení, častější močení než obvykle, pocit velké únavy). Přípravek Litfulo může snižovat schopnost těla bojovat s infekcemi, a tím zhoršit existující infekci nebo zvýšit pravděpodobnost, že u Vás dojde k nové infekci;

- máte diabetes (cukrovku) nebo jste starší 65 let, můžete mít zvýšené riziko vzniku infekcí
- máte nebo jste měl(a) tuberkulózu nebo jste byl(a) v blízkém kontaktu s osobou, která má tuberkulózu, nebo pokud máte/měl(a) jste bydliště v oblastech, kde se tuberkulóza vyskytuje velmi často, nebo jste tyto oblasti navštívil(a). Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem Litfulo provede test na tuberkulózu a během léčby může test zopakovat;
- jste někdy měl(a) herpetickou infekci (například plané neštovice nebo pásový opar), protože přípravek Litfulo může způsobit, že se tato infekce vrátí. Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví bolestivá kožní vyrážka s puchýřky, protože by se mohlo jednat o známku pásového oparu;
- jste někdy měl(a) hepatitidu B nebo hepatitidu C. Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem Litfulo provede test na hepatitidu a během léčby může test zopakovat;
- máte nebo jste měl(a) nějaké nádorové onemocnění – není jasné, zda přípravek Litfulo zvyšuje riziko nádorového onemocnění. Lékař s Vámi probere, zda je pro Vás léčba tímto léčivým přípravkem vhodná a zda budou během léčby nutné kontroly, včetně pravidelných kontrol kůže;
- jste měl(a) krevní sraženiny v žilách dolních končetin (hlubokou žilní trombózu) nebo v plicích (plicní embolií). Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás objeví bolestivý otok dolní končetiny, bolest na hrudi nebo dušnost, protože by se mohlo jednat o známky krevních sraženin v žilách;
- jste měl(a) krevní sraženiny v tepně v oku (retinální okluzi) nebo v srdci (srdeční infarkt). Informujte svého lékaře, jestliže zaznamenáte akutní změny vidění (rozmazané vidění, částečnou nebo úplnou ztrátu zraku), bolest na hrudi, dušnost, protože tyto změny mohou být známkou krevních sraženin v tepnách;
- jste nedávno byl(a) očkovan(a) nebo se plánujete nechat očkovat, protože určité vakcíny (živé vakcíny) se během používání přípravku Litfulo nedoporučují. Před léčbou přípravkem Litfulo se poraďte se svým lékařem, abyste zjistil(a), zda máte provedena všechna očkování a zda potřebujete další očkování, včetně očkování proti pásovému oparu;
- jste během užívání přípravku Litfulo měl(a) neobjasněné příznaky způsobené nějakým problémem s nervovou soustavou. Lékař s Vámi probere, zda je třeba léčbu ukončit.

Další testy za účelem sledování

Lékař Vám před léčbou a přibližně 4 týdny po zahájení léčby přípravkem Litfulo provede krevní testy, aby ověřil, zda nemáte nízký počet bílých krvinek nebo nízký počet krevních destiček, a může Vám v případě potřeby upravit léčbu.

Děti

Tento léčivý přípravek není schválen k použití u dětí ve věku do 12 let, protože bezpečnost a účinnost přípravku Litfulo pro tuto věkovou skupinu nejsou stanoveny.

Další léčivé přípravky a přípravek Litfulo

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka dříve, než začnete užívat přípravek Litfulo, pokud užíváte některé přípravky k léčbě:

- úzkosti nebo poruch spánku (například midazolam);
- problémů se srdečním rytmem (například chinidin);
- dny (například kolchicin);
- rejekce (odvržení) transplantovaného orgánu (například cyklosporin, everolimus, takrolimus a sirolimus);
- migrény (například dihydroergotamin a ergotamin);
- schizofrenie a chronické psychózy (například pimozid);
- astmatu (například theofylin);
- svalových křečí (například tizanidin);

- idiopatické plicní fibrózy (například pirfenidon).

Přípravek Litfulo může zvyšovat množství těchto přípravků v krvi.

Pokud se na Vás vztahuje kterýkoli z výše uvedených bodů nebo si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete přípravek Litfulo užívat.

Těhotenství, antikoncepce, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Antikoncepce u žen

Jestliže jste žena v plodném věku, musíte během léčby a ještě nejméně po dobu jednoho měsíce po poslední léčebné dávce používat účinnou metodu antikoncepce. Lékař Vám může doporučit vhodnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Nepoužívejte přípravek Litfulo, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Tento přípravek může poškodit vývoj dítěte. Pokud během léčby otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste mohla otěhotnět, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Kojení

Nepoužívejte přípravek Litfulo, pokud kojíte, protože není známo, zda tento přípravek přechází do mateřského mléka nebo zda ovlivňuje kojené děti. Je třeba, abyste se společně se svým lékařem rozhodla, zda budete kojit, nebo zda budete užívat tento přípravek.

Plodnost

Není známo, zda přípravek Litfulo snižuje plodnost žen nebo mužů v plodném věku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Litfulo nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Litfulo obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Litfulo užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 50 mg jednou denně a užívá se ústy.

Tobolka se má spolknout vcelku a zapít vodou. Tobolku před polknutím neotvírejte, nedrťte ani nežvýkejte, protože to může ovlivnit množství přípravku, které se dostane do těla.

Tobolky můžete užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Litfulo, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Litfulo, než jste měl(a), obraťte se na svého lékaře. Mohou se u Vás vyskytnout nežádoucí účinky popsané v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Litfulo

- Jestliže jste vynechal(a) dávku, užijte ji hned, jak si vzpomenete, pokud ovšem další dávku nemáte užít za méně než 8 hodin.
- Pokud do další dávky zbývá méně než 8 hodin, vynechanou dávku nenahrazujte a další dávku užijte v plánovanou obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tobolečku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Litfulo

Přípravek Litfulo nesmíte přestat užívat bez předchozí rady se svým lékařem.

Pokud potřebujete přestat užívat přípravek Litfulo na krátkou dobu (ne delší než 6 týdnů), je riziko ztráty vlasů nízké.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Poradte se se svým lékařem a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou jakékoli známky:

- pásového oparu (herpes zoster), bolestivé kožní vyrážky s puchýřky, s horečkou nebo bez horečky;
- kopřivky, svědivé kožní vyrážky.

Další nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- Infekce nosu, hrdla nebo průdušek
- Průjem
- Závrať
- Akné
- Vyrážka (jiná než kopřivka a pásový opar)
- Zánět (otok) vlasových váčků, který může být svědivý nebo bolestivý (folikulitida)
- Zvýšení enzymu zvaného kreatinfosfokináza prokázané krevním testem (zvýšená kreatinfosfokináza v krvi)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

- Nízký počet krevních destiček prokázaný krevním testem (snížený počet krevních destiček)
- Nízký počet bílých krvinek prokázaný krevním testem (snížený počet lymfocytů)
- Zvýšení jaterních enzymů v krvi (zvýšené ALT a AST)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Litfulo uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce nebo blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Litfulo obsahuje

- Léčivou látkou je ritlecitinib.
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50 mg ritlecitinibu ve formě ritlecitinib-tosilátu.
- Dalšími složkami jsou:
Obsah tvrdé tobolky: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidon, glycerol-dibehenát (viz bod 2 „Přípravek Litfulo obsahuje monohydrát laktózy“).
Obal tvrdé tobolky: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), brilantní modř FCF (E 133).
Barva potisku: šelak, propylenglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, černý oxid železitý (E 172), hydroxid draselný.

Jak přípravek Litfulo vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Litfulo 50 mg jsou neprůhledné tvrdé tobolky se žlutým tělem a modrým víčkem přibližně 16 mm dlouhé a 6 mm široké s černě vytištěným nápisem „RCB 50“ na těle a nápisem „Pfizer“ na víčku.

50mg tvrdé tobolky se dodávají v lahvičkách z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem obsahujících 28 tvrdých tobolek nebo v blistrech z OPA/Al/PVC/Al obsahujících 30 nebo 90 tvrdých tobolek. Lahvička obsahuje silikagelové vysoušedlo, aby tobolky zůstaly v suchu. Silikagelové vysoušedlo nepolykejte.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland
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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.