

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Litfulo 50 mg hårde kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder ritlecitinibtosylat svarende til 50 mg ritlecitinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder 21,27 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Hård kapsel (kapsel)

Uigennemsigtige hårde kapsler med gul underdel og blå overdel, cirka 16 mm lange og 6 mm brede, med "RCB 50" trykt på underdelen og "Pfizer" trykt på overdelen med sort.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Litfulo er indiceret til behandling af svær alopecia areata hos voksne og unge på 12 år og derover (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal indledes og overvåges af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af alopecia areata.

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 50 mg én gang dagligt.

Fordele og risici ved behandling bør revurderes med jævne mellemrum på individuel basis.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke viser tegn på terapeutisk gavn efter 36 uger.

**Tabel 1. Laboratorieanalyser og monitoreringsvejledning**

Laboratorieanalyser	Monitoreringsvejledning	Handling
Trombocytal	Før behandlingsstart, 4 uger efter behandlingsstart og derefter i henhold til standardpraksis for patientbehandling.	Behandlingen skal seponeres, hvis trombocytallet er $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
Lymfocytter		Behandlingen skal afbrydes, hvis ALC er $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ , og kan genoptages, så snart ALC igen er over denne værdi.

Forkortelse: ALC = absolut lymfocytal

#### *Indledning af behandling*

Behandling med ritlecitinib bør ikke indledes hos patienter med et absolut lymfocytal (ALC)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  eller et trombocytal  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$  (se pkt. 4.4).

#### *Afbrydelse eller seponering af behandling*

Hvis en patient udvikler en alvorlig infektion eller en opportunistisk infektion, skal ritlecitinib afbrydes, indtil infektionen er under kontrol (se pkt. 4.4).

Afbrydelse eller seponering af behandlingen kan være påkrævet med henblik på behandling af hæmatologiske abnormiteter som beskrevet i tabel 1.

Hvis afbrydelse af behandlingen er påkrævet, er risikoen lav for et signifikant tab af genudvokset hår på hårbunden efter en midlertidig afbrydelse i mindre end 6 uger.

#### *Glemte doser*

Hvis en dosis glemmes, skal patienten rådes til at tage den manglende dosis, så snart det er muligt, medmindre der er mindre end 8 timer til tidspunktet for den næste dosis, i det tilfælde skal patienten ikke tage den manglende dosis. Derefter skal doseringen genoptages på det sædvanlige planlagte tidspunkt.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Ritlecitinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD) eller nyretransplanterede patienter og bør derfor ikke anvendes hos sådanne patienter.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Ritlecitinib er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat (Child-Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.3).

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter  $\geq 65$  år. Der er begrænsede data for patienter  $\geq 65$  år.

##### *Pædiatrisk population*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos unge fra 12 til  $< 18$  år.

Litfulos sikkerhed og virkning hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Oral anvendelse.

Litfulo skal tages én gang dagligt med eller uden mad.

Kapslerne skal sluges hele og må ikke knuses, deles eller tygges, da disse administrationsmetoder ikke er blevet undersøgt i kliniske forsøg.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv alvorlig infektion, herunder tuberkulose (TB) (se pkt. 4.4).
- Svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Alvorlige infektioner

Der har været rapporteret om alvorlige infektioner hos patienter, der fik ritlecitinib. De hyppigste alvorlige infektioner har været appendicitis, covid-19-infektion (herunder pneumoni) og sepsis. Behandling med ritlecitinib må ikke indledes hos patienter med en aktiv alvorlig infektion (se pkt. 4.3).

Risici og fordele i forbindelse med behandlingen skal overvejes hos patienter:

- med kronisk eller recidiverende infektion
- som har været eksponeret for tuberkulose (TB)
- med alvorlig eller opportunistisk infektion i anamnesen
- som har boet eller rejst i områder med endemisk TB eller mykoser
- med underliggende tilstande, som kan prædisponere dem for infektion.

Patienterne skal overvåges nøje for udvikling af tegn og symptomer på infektion under og efter behandlingen med ritlecitinib. Behandlingen skal afbrydes, hvis patienten udvikler en alvorlig eller opportunistisk infektion. En patient, som udvikler en ny infektion under behandlingen med ritlecitinib, skal omgående underkastes et komplet diagnostisk analyseprogram egnet til en immunkompromitteret patient, passende antibiotikabehandling skal iværksættes, og patienten skal overvåges nøje. Hvis behandlingen med ritlecitinib afbrydes, kan den genoptages, så snart infektionen er under kontrol.

Da der generelt er en højere forekomst af infektioner hos ældre og hos patienter med diabetes, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter og patienter med diabetes, og der skal udvises særlig opmærksomhed for så vidt angår forekomsten af infektioner.

#### *Tuberkulose*

Patienterne skal screenes for TB før igangsætning af behandling med ritlecitinib. Ritlecitinib må ikke gives til patienter med aktiv TB (se pkt. 4.3). Anti-TB-behandling skal startes forud for igangsætning af behandling med ritlecitinib hos patienter med nyligt diagnosticeret latent TB eller forudgående ubehandlet latent TB. Hos patienter med en negativ test for latent TB skal anti-TB-behandling stadig overvejes før indledning af behandling med ritlecitinib hos højrisikopatienter, og screening skal overvejes hos patienter med høj risiko for TB under behandlingen med ritlecitinib.

#### *Virusreakivering*

Der har været rapporteret om virusreakivering, herunder tilfælde af reaktivering af herpesvirus (fx herpes zoster) (se pkt. 4.8). Hvis en patient udvikler herpes zoster, kan en midlertidig afbrydelse af behandlingen overvejes, indtil episoden er gået over.

Før opstart af behandling med ritlecitinib bør der udføres screening for viral hepatitis i overensstemmelse med kliniske retningslinjer. Patienter med tegn på hepatitis B- eller C-infektion blev udelukket fra studierne med ritlecitinib. Overvågning for reaktivering af viral hepatitis i overensstemmelse med kliniske retningslinjer anbefales under behandling med ritlecitinib. Hvis der er tegn på reaktivering, bør en specialist i leversygdomme konsulteres.

#### Malignitet (herunder non-melanom hudcancer)

Der har været rapporteret om maligniteter, herunder non-melanom hudcancer (NMSC), hos patienter, der fik ritlecitinib.

Det vides ikke, om selektiv JAK3-hæmning kan være forbundet med bivirkninger i form af hæmning af Januskinase (JAK), der fortrinsvist involverer JAK1 og JAK2. I et stort randomiseret, aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid arthritis (RA) på 50 år og derover med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor sås der en højere forekomst af maligniteter, især lungecancer, lymfom og NMSC, med tofacitinib sammenlignet med hæmmere af tumornekrosefaktor (TNF).

Der er begrænsede kliniske data til rådighed til at vurdere den potentielle sammenhæng mellem eksponering for ritlecitinib og udviklingen af malign sygdom. Evalueringer af den langsigtede sikkerhed er i gang. Risici og fordele ved behandlingen med ritlecitinib skal overvejes forud for igangsætning eller fortsættelse af behandling hos patienter med kendte maligniteter, bortset fra velbehandlet NMSC eller cervixcancer.

Periodisk undersøgelse af huden anbefales for patienter, som har forhøjet risiko for hudcancer.

#### Alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE), dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE)

Hændelser med venøs og arteriel tromboemboli, herunder MACE, har været rapporteret hos patienter, der fik ritlecitinib.

Det vides ikke, om selektiv JAK3-hæmning kan være forbundet med bivirkninger i form af JAK-hæmning, der fortrinsvist involverer JAK1 og JAK2. I et stort randomiseret, aktivt kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med RA på 50 år og derover med mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor sås der en højere forekomst af MACE, defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardieinfarkt og ikke-dødelig apopleksi, og en dosisafhængig højere forekomst af venøs tromboemboli, herunder DVT og PE, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Evalueringer af ritlecitinibs langsigtede sikkerhed er i gang. Ritlecitinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli. Hos patienter med en formodet tromboembolisk hændelse tilrådes seponering af ritlecitinib og øjeblikkelig reevaluering. Risici og fordele ved behandlingen med ritlecitinib skal overvejes forud for igangsætning af behandling af patienter.

#### Neurologiske hændelser

Ritlecitinib-relateret dystrofi i aksonerne har været observeret i studier af kronisk toksicitet hos beaglehunde (se pkt. 5.3). Behandlingen med ritlecitinib skal seponeres, hvis der opstår uforklarlige neurologiske symptomer.

#### Hæmatologiske abnormiteter

Behandling med ritlecitinib blev forbundet med fald i lymfocytter og trombocytter (se pkt. 4.8). Forud for igangsætning af behandling med ritlecitinib skal der udføres undersøgelse af absolut lymfocytaltal og trombocytaltal. Behandling med ritlecitinib bør ikke indledes hos patienter med et ALC  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$

eller et trombocytaltal  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Efter indledning af behandlingen med ritlecitinib anbefales det at afbryde eller seponere behandlingen, hvis der registreres unormale absolutte lymfocytaltal og trombocytaltal (se pkt. 4.2). Det anbefales at kontrollere absolut lymfocytaltal og trombocytaltal 4 uger efter indledning af behandlingen med ritlecitinib og derefter i henhold til standardpraksis for patientbehandling.

### Vaccinationer

Der foreligger ingen data vedrørende vaccinationsresponsen hos patienter, der fik ritlecitinib. Brug af levende, svækkede vacciner skal undgås under og umiddelbart forud for behandlingen med ritlecitinib. Før igangsætningen af ritlecitinib anbefales det, at patienten bringes ajour med al immunisering, herunder profylaktisk herpes zoster-vaccination, i overensstemmelse med gældende retningslinjer for immunisering.

### Ældre

Der er begrænsede data hos patienter  $\geq 65$  år. Alder synes at være en risikofaktor for lavere absolut lymfocytaltal hos patienter  $\geq 65$  år.

### Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

#### *Lactose*

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers potentiale til at påvirke ritlecitinibs farmakokinetik

Samtidig administration af adskillige 200 mg doser af itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede arealet under kurven ( $\text{AUC}_{\text{inf}}$ ) for ritlecitinib med cirka 15 %. Dette betragtes ikke som klinisk signifikant, og der er derfor ikke behov for dosisjustering, når ritlecitinib administreres sammen med CYP3A-hæmmere.

Samtidig administration af adskillige 600 mg doser af rifampicin, en potent CYP-enzyminducer, reducerede  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  for ritlecitinib med cirka 44 %. Dette betragtes ikke som klinisk signifikant, og der er derfor ikke behov for dosisjustering, når ritlecitinib administreres sammen med CYP-enzyminducere.

### Ritlecitinibs potentiale til at påvirke andre lægemidlers farmakokinetik

Adskillige doser af 200 mg ritlecitinib én gang dagligt øgede  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  og  $\text{C}_{\text{max}}$  for midazolam, et CYP3A4-substrat, med henholdsvis cirka 2,7 gange og 1,8 gange. Ritlecitinib er en moderat hæmmer af CYP3A. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af ritlecitinib med CYP3A-substrater (fx quinidin, ciclosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid), hvor moderate koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger. Anbefalingerne vedrørende dosisjustering for CYP3A-substratet (fx colchicin, everolimus, tacrolimus, sirolimus) bør tages i betragtning.

Adskillige doser af 200 mg ritlecitinib én gang dagligt øgede  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  og  $\text{C}_{\text{max}}$  for koffein, et CYP1A2-substrat, med henholdsvis cirka 2,7 gange og 1,1 gang. Ritlecitinib er en moderat hæmmer af CYP1A2. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af ritlecitinib med andre CYP1A2-substrater (fx tizanidin), hvor moderate koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger. Anbefalingerne vedrørende dosisjustering for CYP1A2-substratet (fx theophyllin, pirlfenidon) bør tages i betragtning.

Samtidig administration af en enkelt 400 mg dosis af ritlecitinib øgede  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  for sumatriptan (etorganisk kationstransportør [OCT]1-substrat) med cirka 1,3 til 1,5 gange i forhold til

sumatriptandosis givet alene. Stigningen i eksponeringen for sumatriptan betragtes ikke som klinisk relevant. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af ritlecitinib med OCT1-substrater, hvor små koncentrationsændringer kan føre til alvorlige bivirkninger.

Ritlecitinib fremkaldte ikke klinisk signifikante ændringer i eksponeringen for orale antikonceptiva (fx ethinylestradiol eller levonorgestrel), CYP2B6-substrater (fx efavirenz), CYP2C-substrater (fx tolbutamid) eller substrater for organisk aniontransportør (OAT)P1B1, brystcancerresistent protein (BCRP) og OAT3 (fx rosuvastatin).

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertilitet

Ritlecitinibs virkning på human fertilitet er ikke blevet evalueret. Der var ingen indvirkning på fertiliteten hos rotter ved klinisk relevante eksponeringer (se pkt. 5.3).

#### Kvinder i den fertile alder

Ritlecitinib bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen og i 1 måned efter den sidste dosis Litfulo.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af ritlecitinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Ritlecitinib var teratogent hos rotter og kaniner ved høje doser (se pkt. 5.3). Litfulo er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

#### Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr viser, at ritlecitinib udskilles i mælk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Litfulo er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Litfulo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger er diarré (9,2 %), acne (6,2 %), infektioner i de øvre luftveje (6,2%) urticaria (4,6 %), udslæt (3,8 %), fOLLIKULITIS (3,1 %) og svimmelhed (2,3 %).

#### Skema over bivirkninger

I alt 1.630 patienter blev behandlet med ritlecitinib i placebokontrollerede studier af alopecia areata, hvilket repræsenterede 2.303 patientårs eksponering. Tre placebokontrollerede studier blev integreret (130 deltagere, som fik 50 mg dagligt, og 213 deltagere, som fik placebo) for at evaluere ritlecitinibs sikkerhed sammenlignet med placebo i op til 24 uger efter indledning af behandlingen.

Tabel 2 viser alle de bivirkninger, der er observeret i placebokontrollerede studier af alopecia areata, præsenteret efter systemorganklasse og hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe er angivet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2. Bivirkninger**

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme	Herpes zoster Folikulitis Infektioner i de øvre luftveje	
Nervesystemet	Svimmelhed	
Mave-tarm-kanalen	Diarré	
Hud og subkutane væv	Acne Urticaria Udslæt	
Undersøgelser	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	Nedsat trombocytaltal Nedsat lymfocytaltal Forhøjet alaninaminotransferase $> 3 \times \text{ULN}^a$ Forhøjet aspartataminotransferase $> 3 \times \text{ULN}^a$

a. Omfatter ændringer registreret under laboratorieovervågning

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Infektioner*

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, blev der rapporteret om generelle infektioner hos 31 % af de patienter (80,35 pr. 100 patientår), der blev behandlet med placebo, og 33 % af de patienter (74,53 pr. 100 patientår), der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg. I studiet AA-I, der varede op til 48 uger, blev der rapporteret om generelle infektioner hos 51 % af de patienter (89,32 pr. 100 patientår), der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere.

Blandt alle de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo, blev der rapporteret om generelle infektioner hos 45,4 % af de patienter (50,02 pr. 100 patientår), der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere. De fleste infektioner var lette til moderate i sværhedsgrad.

I de placebokontrollerede studier rapporterede 1,5 % af patienterne i gruppen med ritlecitinib 50 mg om infektionsrelaterede bivirkninger med herpes zoster sammenlignet med 0 i placebogruppen. Ingen af herpes zoster-hændelserne var alvorlige. 1 patient, som fik ritlecitinib 200/50 mg (200 mg én gang dagligt i 4 uger fulgt af 50 mg én gang dagligt) oplevede en hændelse med varicella zoster-virusinfektion, som opfyldte kriterierne for en opportunistisk infektion (multidermatomal herpes zoster). I studie AA-I, der varede op til 48 uger, rapporterede 2,3 % af de patienter (2,61 pr. 100 patientår), der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere, om herpes zoster. Blandt alle de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo, var forekomsten af herpes zoster 1,10 pr. 100 patientår hos patienter behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere.

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, blev der ikke rapporteret om alvorlige infektioner hos patienter behandlet med placebo eller ritlecitinib 50 mg. Andelen og hyppigheden af alvorlige infektioner hos patienter behandlet med ritlecitinib 200/50 mg var 0,9 % (2,66 pr. 100 patientår). I studie AA-I, der varede op til 48 uger, blev der rapporteret om alvorlige infektioner hos 0,8 % af de patienter (0,86 pr. 100 patientår), der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere. Blandt alle de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo, var andelen og hyppigheden af alvorlige infektioner med ritlecitinib 50 mg eller mere 0,8 % (0,59 pr. 100 patientår).



### *Opportunistiske infektioner*

Opportunistiske infektioner med multidermatomal herpes zoster blev rapporteret hos 1 patient (0,50 pr. 100 patientår) behandlet med ritlecitinib 200/50 mg i de placebokontrollerede studier, hos ingen patienter i studiet AA-I, der varede i op til 48 uger, og hos 2 patienter (0,09 pr. 100 patientår) behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo. Tilfældene med opportunistisk herpes zoster var lette eller moderate i sværhedsgrad.

### *Nedsat lymfocytaltal*

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, og i studie AA-I, der varede op til 48 uger, var behandlingen med ritlecitinib forbundet med et fald i lymfocytaltallet. Den maksimale påvirkning af lymfocytterne sås inden for 4 uger, hvorefter lymfocytaltallet forblev stabilt på et lavere niveau under fortsat behandling. Blandt alle de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo, forekom der et bekræftet absolut lymfocytaltal  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  hos 2 deltagere ( $< 0,1 \%$ ) behandlet med ritlecitinib 50 mg.

### *Nedsat trombocytaltal*

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, og studie AA-I, der varede op til 48 uger, var behandlingen med ritlecitinib forbundet med et fald i trombocytaltallet. Den maksimale påvirkning af trombocytterne sås inden for 4 uger, hvorefter trombocytaltallet forblev stabilt på et lavere niveau under fortsat behandling. Blandt alle de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib i den integrerede sikkerhedsanalyse, herunder langtidsstudiet og et studie med vitiligo, havde 1 patient ( $< 0,1 \%$ ) behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere et bekræftet trombocytaltal  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

### *Stigninger i kreatinfosfokinase (CPK)*

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, blev der rapporteret om hændelser med forhøjet CPK i blodet hos 2 patienter (1,5 %) behandlet med ritlecitinib 50 mg. I studie AA-I, der varede op til 48 uger, blev der rapporteret om hændelser med forhøjet CPK i blodet hos 3,8 % af de patienter, der blev behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere. CPK-stigninger  $> 5 \times$  øvre normalgrænse (ULN) blev rapporteret hos 2 (0,9 %) af de patienter, der fik placebo, og 5 (3,9 %) af de patienter, der fik ritlecitinib 50 mg. I studie AA-I, der varede op til 48 uger, blev der rapporteret om CPK-stigninger  $> 5 \times$  ULN hos 6,6 % af de patienter, der fik ritlecitinib 50 mg eller mere. De fleste stigninger var forbigående, og ingen ledte til seponering.

### *Forhøjede transaminaser*

I de placebokontrollerede studier, der varede op til 24 uger, blev der rapporteret om hændelser med forhøjede ALAT- og ASAT-værdier ( $> 3 \times$  ULN) hos henholdsvis 3 patienter (0,9 %) og 2 patienter (0,6 %), behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mere. De fleste forhøjelser var forbigående, og ingen førte til seponering.

### Pædiatrisk population

I alt 181 unge (12 til  $< 18$  år) deltog i placebokontrollerede studier af alopecia areata med ritlecitinib.

Den sikkerhedsprofil, der sås hos unge, svarede til den, der sås hos den voksne population.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I placebokontrollerede studier blev ritlecitinib administreret op til en enkelt oral dosis på 800 mg og flere orale doser på 400 mg dagligt i 14 dage. Der identificeredes ingen specifikke toksiciteter. I

tilfælde af overdosering anbefales det at overvåge patienten for tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Der findes intet specifikt antidot for overdosering med ritlecitinib. Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende.

Farmakokinetiske data op til og med en enkelt oral dosis på 800 mg hos raske voksne frivillige peger på, at mere end 90 % af den administrerede dosis forventes at blive elimineret inden for 48 timer.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, Janus-associerede kinase-hæmmere (JAK-hæmmere), ATC-kode: L04AF08

#### Virkningsmekanisme

Ritlecitinib hæmmer Januskinase (JAK) 3 og tyrosinkinase, der udtrykkes i familien af hepatocellulære karcinomer (TEC), irreversibelt og selektivt ved at blokere bindingsstedet for adenosintriphosphat (ATP). På cellulært niveau hæmmer ritlecitinib specifikt de almindelige  $\gamma$ -cytokinernes (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 og IL-21) signalering gennem JAK3-afhængige almindelige  $\gamma$ -kædereceptorer. Hertil kommer, at ritlecitinib hæmmer TEC-familien af kinaser, hvilket resulterer i en reduktion af NK-cellernes og CD8<sup>+</sup> T-cellernes cytolytiske aktivitet.

JAK3- og TEC-familiemedierede signalbaner er begge involveret i patogenesen af alopecia areata, omend den fulde patofysiologi endnu ikke er klarlagt.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Lymfocytundergrupper*

Hos patienter med alopecia areata var behandlingen med ritlecitinib forbundet med et dosisafhængigt tidligt fald i absolutte lymfocytantal, T-lymfocytter (CD3) og T-lymfocyt-undergrupper (CD4 og CD8). Efter det indledende fald rettede tallene sig delvist og forblev stabile op til 48 uger. Der sås ingen ændringer for B-lymfocytter (CD19) i nogen af behandlingsgrupperne. Der var et dosisafhængigt tidligt fald i NK-celletallet (CD16/56), som forblev stabilt på det lavere niveau op til uge 48.

##### *Immunglobuliner*

Hos patienter med alopecia areata var behandlingen med ritlecitinib ikke forbundet med klinisk betydningsfulde ændringer i immunglobulinerne (Ig)G, IgM eller IgA op til uge 48, hvilket peger på fravær af systemisk humoral immunsuppression.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Ritlecitinibs virkning og sikkerhed blev evalueret i et pivotalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (studie AA-I) hos patienter med alopecia areata i alderen fra 12 år og derover med hårtab omfattende  $\geq 50$  % af hårbunden, herunder alopecia totalis og alopecia universalis. Dosisresponsen for ritlecitinib blev også evalueret i dette studie. Behandlingsperioden i studiet bestod af en placebokontrolleret 24-ugers periode og en 24-ugers forlængelsesperiode. Studie AA-I evaluerede i alt 718 patienter, som blev randomiseret til et af følgende behandlingsregimer i 48 uger: 1) 200 mg én gang dagligt i 4 uger efterfulgt af 50 mg én gang dagligt i 44 uger, 2) 200 mg én gang dagligt i 4 uger efterfulgt af 30 mg én gang dagligt i 44 uger, 3) 50 mg én gang dagligt i 48 uger, 4) 30 mg én gang dagligt i 48 uger, 5) 10 mg én gang dagligt i 48 uger, 6) placebo i 24 uger efterfulgt af 200 mg én gang dagligt i 4 uger og 50 mg én gang dagligt i 20 uger, eller 7) placebo i 24 uger efterfulgt af 50 mg i 24 uger.

Dette studie vurderede andelen af forsøgsparticipanter, som opnåede en SALT-score (*Severity of Alopecia Tool*) på  $\leq 10$  (90 % eller mere af hårbunden dækket med hår) ved uge 24, som primært effektmål.

Hertil kommer, at studiet som sekundært effektmål vurderede PGI-C-responset (*Patient's Global Impression of Change*) ved uge 24, ligesom det som sekundære effektmål vurderede SALT-score på  $\leq 20$  (80 % eller mere af hårbunden dækket med hår) ved uge 24 og forbedring i genvækst af øjenbryn og/eller øjenvipper ved uge 24.

#### *Karakteristika ved baseline*

Mandlige eller kvindelige patienter i alderen 12 år og derover blev vurderet i studie AA-I. Alle patienterne havde alopecia areata med hårtab omfattende  $\geq 50$  % af hårbunden (SALT-score [*Severity of Alopecia Tool*]  $\geq 50$ ), uden evidens for terminal hårgenvækst inden for de foregående 6 måneder, med en varighed af den aktuelle episode med hårtab i hovedbunden  $\leq 10$  år og uden andre kendte årsager til hårtab (fx androgen alopeci).

På tværs af alle behandlingsgrupper var 62,1 % kvinder, 68,0 % var hvide, 25,9 % var asiater, og 3,8 % var sorte eller amerikanere af afrikansk oprindelse. Patienternes gennemsnitsalder var 33,7 år, og flertallet (85,4 %) var voksne ( $\geq 18$  år). I alt deltog 105 (14,6 %) patienter i alderen fra 12 til  $< 18$  år og 20 (2,8 %) patienter på 65 år og derover. Den gennemsnitlige (SD) absolutte SALT-score ved *baseline* spændte fra 88,3 (16,87) til 93,0 (11,50) på tværs af behandlingsgrupperne. Blandt patienterne uden alopecia totalis/alopecia universalis ved *baseline* spændte den gennemsnitlige SALT-score fra 78,3 til 87,0. Flertallet af patienterne havde anormale øjenbryn (83,0 %) og øjenvipper (74,7 %) ved *baseline* på tværs af behandlingsgrupperne. Den mediane tid siden alopecia areata-diagnosen var 6,9 år, og den mediane varighed af den aktuelle alopecia areata-episode var 2,5 år. Randomiseringen blev stratificeret efter alopecia totalis/alopecia universalis-status, med 46 % af patienterne klassificeret som alopecia totalis/alopecia universalis baseret på en SALT-score ved *baseline* på 100.

#### *Klinisk respons*

En signifikant større andel af patienterne opnåede et SALT-respons  $\leq 10$  med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uge 24 (tabel 3). Forekomsten af SALT-respons  $\leq 10$  for ritlecitinib 50 mg steg yderligere ved uge 48 (figur 1).

En signifikant større andel af patienterne opnåede PGI-C-respons (*Patient's Global Impression of Change*) med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uge 24 (tabel 3), med en fortsat stigning i responsraten frem til uge 48 (figur 1).

En signifikant større andel af patienterne opnåede et SALT-respons  $\leq 20$  med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uge 24 (tabel 3). SALT-responsraten  $\leq 20$  øgedes yderligere ved uge 48.

Hos patienter med anormale øjenbryn og/eller øjenvipper ved *baseline* sås der forbedringer i genvækst af øjenbryn og/eller øjenvipper ved uge 24 (tabel 3) med ritlecitinib 50 mg, med yderligere bedring set ved uge 48.

Behandlingsvirkningen ved uge 24 i undergrupper (alder, køn, race, region, vægt, sygdomsvarighed siden diagnose, varighed af aktuel episode, tidligere farmakologisk behandling) svarede til resultaterne for den generelle studiepopulation. Behandlingsvirkningen ved uge 24 i undergruppen med alopecia totalis/alopecia universalis var lavere sammenlignet med undergruppen med non-alopecia totalis/non-alopecia universalis. Behandlingsvirkningen ved uge 24 hos unge i alderen fra 12 til under 18 år svarede til resultaterne for den generelle studiepopulation.

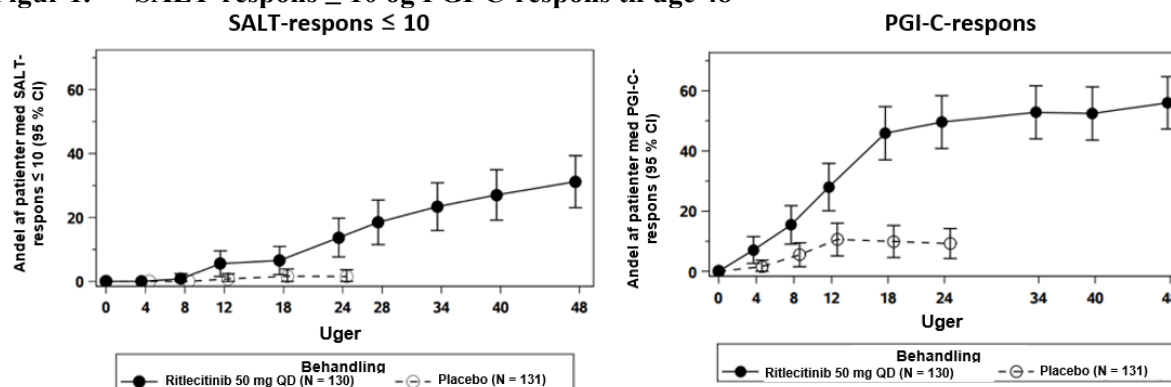
**Tabel 3. Virkningsresultater for ritlecitinib ved uge 24**

Endepunkt	Ritlecitinib 50 mg én gang dagligt (N = 130) % respondere	Placebo (N = 131) % respondere	Forskel ift. placebo (95 % CI)
SALT-respons $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-respons <sup>b,c</sup>	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT-respons $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-respons <sup>f</sup>	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA-respons <sup>g</sup>	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Forkortelser: EBA = vurdering af øjenbryn; ELA = vurdering af øjenvipper; CI = konfidensinterval; N = antal patienter i alt; PGI-C = *Patient's Global Impression of Change*; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

- SALT  $\leq 10$ -respondere var patienter med et hårtab i hårbunden på  $\leq 10$  %. SALT-scorer spænder fra 0 til 100, hvor 0 = intet hårtab i hårbunden, og 100 = komplet hårtab i hårbunden.
- Statistisk signifikant med justering for multiplicitet.
- PGI-C-respondere var patienter med en score på "moderat forbedring" eller "kraftig forbedring" baseret på en 7-punkts skala fra "kraftig forbedring" til "kraftig forværring".
- SALT  $\leq 20$ -respondere var patienter med et hårtab i hårbunden på  $\leq 20$  %. SALT-scorer spænder fra 0 til 100, hvor 0 = intet hårtab i hårbunden, og 100 = komplet hårtab i hårbunden.
- Statistisk signifikant.
- EBA-respons defineres som en forbedring på mindst 2 punkter fra *baseline* eller normal EBA-score på en 4-punkts skala hos patienter med anormale øjenbryn ved *baseline*.
- ELA-respons defineres som en forbedring på mindst 2 punkter fra *baseline* eller normal ELA-score på en 4-punkts skala hos patienter med anormale øjenvipper ved *baseline*.

**Figur 1. SALT-respons  $\leq 10$  og PGI-C-respons til uge 48**



Forkortelser: CI = konfidensinterval; N = antal patienter i alt; PGI-C = *Patient Global Impression of Change*; QD = én gang dagligt; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ritlecitinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population til behandling af alopecia areata (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Ritlecitinibs absolutte orale biotilgængelighed er omkring 64 %. Baseret på oral og intravenøs administration af det mærkede aktive stof var den relative genfindning i urin (oral/intravenøs) af de mærkede stoffer omkring 89 %, hvilket tyder på en høj absorptionsfraktion ( $f_a$ ). Maksimale

plasmakoncentrationer nås inden for 1 time efter flere orale doser. Mad har ikke en klinisk signifikant indvirkning på omfanget af ritlecitinibs absorption, eftersom et måltid med højt fedtindhold reducerede ritlecitinibs  $C_{\max}$  med ~ 32 % og øgede  $AUC_{\text{inf}}$  med ~ 11 %. I placebokontrollerede studier blev ritlecitinib administreret uden hensyn til måltider (se pkt. 4.2).

*In vitro* er ritlecitinib et substrat for P-glycoprotein (P-gp) og BCRP. Da ritlecitinib har en høj absorptionsfraktion ( $f_a$ ), hvor både  $C_{\max}$  og AUC øges på en dosisproportional måde (20-200 mg enkeltdosisinterval), forventes P-gp og BCRP dog ikke at have nogen indvirkning på absorptionen af ritlecitinib af betydning.

### Fordeling

Efter intravenøs administration er ritlecitinibs fordelingsvolumen omkring 74 l. Cirka 14 % af det cirkulerende ritlecitinib bindes til plasmaproteiner, primært albumin. Fordelingsforholdet for ritlecitinib i blod/plasma er 1,62. Ritlecitinib er en kovalent hæmmer, som har vist sig at binde til ikke-målproteiner som fx MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 og UGT1A4, hvoraf visse kan have kliniske relevans for så vidt angår lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5).

### Biotransformation

Metaboliseringen af ritlecitinib medieres af flere forskellige isoformer af glutathion S-transferase (GST: cytosol GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 og mikrosomale membranassocierede proteiner involveret i metaboliseringen af eicosanoid og glutathion [MAPEG]1/2/3) og CYP-enzymmer (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 og CYP2C9), hvoraf ingen enkelt udskillelsesvej bidrager med mere end 25 %. Det er således ikke sandsynligt, at lægemidler, der hæmmer en selektiv metabolisk *pathway*, påvirker den systemiske eksponering for ritlecitinib. Det er ikke sandsynligt, at specifikke transportørhæmmere vil resultere i klinisk relevante ændringer i ritlecitinibs biotilgængelighed.

I et humant studie med radioaktivt mærket lægemiddel var ritlecitinib den mest fremherskende cirkulerende art (30,4 % af cirkulerende radioaktivitet) efter oral administration, med en større cysteinkonjugatmetabolit M2 (16,5 %), som er farmakologisk inaktiv.

### Elimination

Ritlecitinib elimineres primært via metaboliske clearance-mekanismer, hvor cirka 4 % af dosis udskilles som uændret aktivt stof i urinen. Cirka 66 % af den radioaktivt mærkede ritlecitinibdosis udskilles i urinen og 20 % i fæces. Efter flere orale doser nåedes *steady-state* cirka på dag 4 på grund af en ikke-stationær farmakokinetik. De farmakokinetiske parametre  $AUC_{\text{tau}}$  og  $C_{\max}$  ved *steady-state* øgedes tilsyneladende på en omtrentlig dosisproportional måde op til 200 mg, med en gennemsnitlig terminal halveringstid i intervallet fra 1,3 til 2,3 timer.

### Særlige populationer

#### *Legemsvægt, køn, genotype, race og alder*

Legemsvægt, køn, GST- P1-, M1- og T1-genotype, race og alder havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på ritlecitinib-eksponeringen.

#### *Unge ( $\geq 12$ til $< 18$ år)*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var der ingen klinisk relevant forskel i eksponeringen for ritlecitinib hos unge patienter sammenlignet med voksne.

#### *Børn ( $< 12$ år)*

Ritlecitinibs farmakokinetik hos børn under 12 år er endnu ikke klarlagt.

## Nedsat nyrefunktion

AUC<sub>24</sub> og C<sub>max</sub> hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationsrate [eGFR] < 30 ml/min) var henholdsvis omkring 55 % og 44 % højere end hos tilsvarende deltagere med normal nyrefunktion. Dette blev bekræftet med farmakokinetisk populationsanalyse. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk signifikante. Ritlecitinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med let (eGFR 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion. Baseret på resultaterne fra patienter med svært nedsat nyrefunktion forventes der imidlertid ikke nogen klinisk signifikant stigning i eksponeringen for ritlecitinib hos disse patienter. eGFR og klassificeringen af deltagernes nyrefunktionsstatus blev udført ved hjælp af MDRD-formlen (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Baseret på ovenstående betragtninger er der ikke behov for dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Ritlecitinib er ikke undersøgt hos patienter med ESRD eller nyretransplanterede patienter (se pkt. 4.2).

## Nedsat leverfunktion

Patienter med moderat nedsat (Child-Pugh B) leverfunktion havde en 18,5 % stigning i ritlecitinibs AUC<sub>24</sub> sammenlignet med deltagere med normal leverfunktion. Ritlecitinib blev ikke undersøgt hos patienter med let nedsat (Child-Pugh A) leverfunktion. Baseret på resultaterne fra patienter med moderat nedsat leverfunktion forventes der imidlertid ikke nogen klinisk signifikant stigning i eksponeringen for ritlecitinib hos disse patienter. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Ritlecitinib er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat (Child-Pugh C) leverfunktion (se pkt. 4.3).

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Generel toksicitet

Der sås nedsatte lymfocytter og en reduktion af den lymfoide cellularitet i organer og væv i immunsystemet og det hæmatolymfopoietiske system i non-kliniske toksicitetsstudier, som blev tilskrevet ritlecitinibs farmakologiske egenskaber (JAK3/TEC-hæmning).

Kronisk administration af ritlecitinib til beagle-hunde førte til forekomst af dystrofi i aksonerne ved systemiske eksponeringer på mindst 7,4 gange den forventede eksponering hos patienter behandlet med 50 mg dagligt (baseret på ubundet AUC<sub>24</sub>). Dystrofi i aksonerne er formodentlig relateret til binding til neuronale ikke-målproteiner. Det vides ikke, om der forekom dystrofi i aksonerne hos hunde ved lavere systemiske eksponeringer. Ved en systemisk eksponering, der var 33 gange højere end den forventede eksponering hos patienter behandlet med 50 mg dagligt (baseret på ubundet AUC<sub>24</sub>), var dystrofi i aksonerne forbundet med neurologisk høretab. Selv om disse fund viste sig at reversere efter afbrydelse af doseringen med ritlecitinib hos hunde, kan en risiko for patienter i behandling med et kronisk doseringsregime ikke fuldstændig udelukkes (se pkt. 4.4).

### Genotoksicitet

Ritlecitinib var ikke mutagent i den bakterielle mutagenicitetsanalyse (Ames-test). Ritlecitinib er ikke aneugent eller klastogent ved eksponeringer svarende til 130 gange MRHD på basis af ubundet AUC baseret på resultaterne af *in vivo*-mikronucleus-analysen i knoglemarv fra rotter.

### Karcinogenicitet

Der sås ingen tegn på tumorigenicitet hos 6-måneders TG.ras H2-mus, som fik ritlecitinib ved eksponeringer svarende til 11 gange MRHD på basis af ubundet AUC. I et karcinogenicitetsstudie med en varighed på 2 år med rotter sås der en højere forekomst af benigne thymomer hos hunrotter og benigne follikulære thyroideaadenomer hos hanrotter efter administration af ritlecitinib ved eksponeringer svarende til 29 gange MRHD på basis af ubundet AUC. Ved denne

ritlecitinibeksponering kan en højere forekomst af maligne thymomer hos hunrotter ikke udelukkes. Der sås ingen ritlecitinib-relaterede thymomer eller follikulære thyroideaadenomer ved eksponeringer svarende til 6,3 gange MRHD på basis af ubundet AUC.

### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Ritlecitinib havde ingen indvirkning på hunrotters fertilitet ved eksponeringer svarende til 55 gange MRHD på basis af ubundet AUC. Der sås en virkning på hanrotters fertilitet (højere præimplantationstab, der resulterede i et lavere antal implantationssteder og en tilsvarende mindre kuld størrelse hos naive hunner, der blev parret med ritlecitinib-behandlede hanner) ved eksponeringer svarende til 55 gange MRHD på basis af ubundet AUC. Der sås ingen indvirkning på hanrotters fertilitet ved eksponeringer svarende til 14 gange MRHD på basis af ubundet AUC. Der sås ingen indvirkning på spermatogenese (sædtal, sædproduktionsrate, motilitet og morfologi) ved nogen doser i fertilitetsstudiet med rotter.

I et embryoføtal udviklingsstudie hos drægtige rotter resulterede oral administration af ritlecitinib fra gestationsdag 6 til 17 i skeletmisdannelse og -variationer hos fosteret og lavere fostervægt ved eksponeringer, der var større end eller lig med 49 gange ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Der var ingen indvirkning på embryoføtal udvikling ved eksponeringer svarende til 16 gange ubundet AUC ved MRHD.

I et embryoføtal udviklingsstudie hos drægtige kaniner resulterede oral administration af ritlecitinib fra gestationsdag 7 til 19 i lavere gennemsnitlig fostervægt og en højere forekomst af viscerale misdannelser, skeletmisdannelse og skeletvariationer ved eksponeringer svarende til 55 gange ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Der var ingen indvirkning på embryoføtal udvikling ved eksponeringer svarende til 12 gange ubundet AUC ved MRHD.

I et præ- og postnatalt udviklingsstudie hos rotter resulterede oral administration af ritlecitinib fra gestationsdag 6 til laktationsdag 20 i udviklingstoksicitet, som omfattede lavere postnatal overlevelse, lavere fødselsvægt hos afkommet og sekundære forsinkelser i udviklingen, ved eksponeringer svarende til 41 gange ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Avlede hunner i F1-generationen udviste et lavere gennemsnitligt antal corpora lutea ved eksponeringer svarende til 41 gange ubundet AUC ved MRHD. Der var ingen indvirkning på præ- og postnatal udvikling ved eksponeringer svarende til 14 gange ubundet AUC ved MRHD.

I et toksicitetsstudie med unge rotter blev oral administration af ritlecitinib fra postnatal dag 10 til 60 (svarende til en human alder fra spædbarn og til ung) ikke forbundet med virkninger på nerve- eller skeletsystemet.

### Amning

Efter administration af ritlecitinib til diegivende rotter var koncentrationen af ritlecitinib i mælken over tid højere end i plasma, hvor det gennemsnitlige AUC-forhold mellem mælk og plasma blev fastsat til 2,2 (se pkt. 4.3).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Hård kapsel, indhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Lactosemonohydrat  
Crospovidon  
Glyceroldibehentat

## Hård kapsel, skal

Hypromellose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Gul jernoxid (E172)  
Brilliant Blue FCF (E133)

## Trykfarve

Shellac  
Propylenglycol  
Ammoniakopløsning, koncentreret  
Sort jernoxid (E172)  
Kaliumhydroxid

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

30 måneder.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE) med silicagel som tørremiddel og låg af polypropylen med 28 hårde kapsler.

OPA/Al/PVC/Al-blister med 10 hårde kapsler. Hver pakning indeholder 30 eller 90 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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



**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for lanceringen af ritlecitinib i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale uddannelsesprogrammets indhold og format, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og alle øvrige aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Uddannelsesprogrammet har til formål at øge opmærksomheden omkring forholdene vedrørende produktets sikkerhed, specifikt for så vidt angår infektioner (herunder herpes zoster og alvorlige infektioner samt opportunistiske infektioner), tromboemboliske hændelser, herunder dyb

venetrombose, lungeemboli og arterietrombose, MACE, malignitet, neurotoksicitet og embryoføtal toksicitet efter eksponering *in utero*.

I hvert medlemsland, hvor ritlecitinib markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, udlevere eller bruge ritlecitinib, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakke:

#### **Uddannelsesmateriale til læger skal indeholde:**

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- Vejledning til sundhedspersoner
- Patientkort

#### **Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer:**

- Beskrivelse til sundhedspersoner med henblik på at informere patienten om vigtigheden af patientkortet.
- *Potentiel risiko for infektioner (herunder herpes zoster og alvorlige eller opportunistiske infektioner)*
  - Forklaring om, at Litfulo ikke må anvendes hos patienter med en aktiv alvorlig infektion.
  - Beskrivelse af risikoen for infektioner under behandlingen med Litfulo.
  - Beskrivelse der anbefaler, at risikofaktorer for infektioner bør overvejes, når ritlecitinib ordineres, herunder høj alder og diabetes.
  - Nærmere oplysninger om, hvordan infektionsrisikoen kan reduceres med specifikke kliniske forholdsregler (hvilke laboratorieparametre der skal anvendes ved indledning af behandlingen med Litfulo, screening for TB og screening for viral hepatitis og midlertidig afbrydelse af Litfulo, hvis en infektion ikke responderer på passende behandling, indtil infektionen er under kontrol).
  - Tekst, der beskriver, at brugen af levende, svækkede vacciner skal undgås under og umiddelbart forud for behandlingen sammen med eksempler på levende, svækkede vacciner.
- *Potentiel risiko for tromboemboliske hændelser, herunder dyb venetrombose, lungeemboli og arterietrombose*
  - Tekst, der beskriver, at hændelser med venøs og arteriel tromboemboli, herunder MACE, har været set i studier med Litfulo.
  - Oplysninger om, hvordan den potentielle risiko reduceres: Litfulo skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli. Hos patienter med en formodet tromboembolisk hændelse anbefales seponering af Litfulo og øjeblikkelig reevaluering. Risiciene og fordelene ved behandlingen skal overvejes før iværksættelsen af Litfulo-behandling hos patienter.
- *Potentiel risiko for malignitet*
  - Tekst, der beskriver, at maligniteter, herunder non-melanom hudcancer, har været set i studier med Litfulo.
  - Oplysninger om, hvordan den potentielle risiko kan reduceres med specifikke kliniske forholdsregler (at risiciene og fordelene ved Litfulo-behandlingen skal overvejes før iværksættelsen hos patienter med kendt malignitet, eller når det overvejes at fortsætte Litfulo-behandlingen hos patienter, som udvikler malignitet, og at periodiske hudundersøgelser anbefales hos patienter, som har en forhøjet risiko for hudcancer).
- *Potentiel risiko for neurotoksicitet*
  - Tekst, der beskriver, at ritlecitinib-relateret dystrofi i aksonerne har været observeret i studier af kronisk toksicitet hos beagle-hunde ved systemiske eksponeringer på mindst 7,4 gange den forventede eksponering hos patienter behandlet med 50 mg dagligt. Ved en systemisk eksponering, der var 33 gange højere end den forventede eksponering hos patienter behandlet med 50 mg dagligt, var dystrofi i aksonerne forbundet med neurologisk høretab. Selv om disse fund viste sig at reversere efter afbrydelse af doseringen med ritlecitinib hos hunde, kan en risiko for patienter i behandling med et kronisk doseringsregime ikke fuldstændig udelukkes. Tilgængelige kliniske data peger ikke på nogen indvirkning på neurologiske eller audiologiske resultater.

- Oplysninger om, hvordan risikoen for neurotoksicitet reduceres. Behandlingen med Litfulo skal seponeres, hvis der opstår uforklarlige neurologiske symptomer.
- *Potentiel risiko for embryoføtal toksicitet efter eksponering in utero*
  - Tekst, der beskriver, at der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Litfulo til gravide kvinder.
  - Oplysninger om, hvordan risikoen for eksponering under graviditeten kan reduceres hos kvinder i den fertile alder baseret på følgende: Litfulo er kontraindiceret under graviditet, kvinder i den fertile alder skal rådgives om at anvende sikker kontraception både under behandlingen og i 1 måned efter afslutning af behandlingen med Litfulo. Patienterne skal ligeledes rådgives om øjeblikkeligt at informere lægen, hvis de tror, at de kan være gravide, eller hvis graviditeten bekræftes.

#### **Informationspakken til patienten skal indeholde:**

- Indlægsseddel
- Patientkort
- **Patientkortet** skal indeholde følgende nøglebudskaber:
  - Beskrivelse af Litfulo (hvad det er og hvad det bruges til)
  - Kontaktoplysninger til den læge, der har ordineret Litfulo.
  - Tekst, der beskriver, at patienten til enhver tid skal have patientkortet på sig og vise det til læger og sundhedspersoner, der er involveret i dennes pleje (dvs. læger, som ikke udskriver Litfulo, sundhedspersoner på akutmodtagelser osv.).
  - Beskrivelse af tegn/symptomer på infektion, som patienten skal være opmærksom på med henblik på at søge hjælp hos lægen:
    - Tekst, der rådgiver patienter og disses læger om risikoen ved vaccination med levende vacciner, når disse gives umiddelbart før eller under behandlingen med Litfulo, og eksempler på levende vacciner.
  - Påmindelse om risikoen for cancer. Med hensyn til hudkræft påmindelse om at lade lægen vide, hvis der bemærkes nogen ny vækst på huden.
  - Beskrivelse af tegn/symptomer på tromboemboliske hændelser, herunder blodpropper i venerne (dyb venetrombose) eller lungerne (lungeemboli) og blodpropper i arterierne (arteriel trombose), i hjertet (hjerteanfald), i hjernen (slagtilfælde) eller i øjet (stærkt nedsat syn på det ene øje) som patienten skal være opmærksom på med henblik på at søge lægehjælp.
  - Tekst, der beskriver, at behandlingen med Litfulo skal seponeres, hvis der opstår uforklarlige neurologiske symptomer.
  - Tekst, der beskriver, at der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af Litfulo til gravide kvinder.
  - Tekst, der beskriver, hvordan risikoen for eksponering under graviditeten kan reduceres hos kvinder i den fertile alder baseret på følgende:
    - Litfulo er kontraindiceret under graviditet. Kvinder i den fertile alder skal rådgives om at anvende sikker kontraception både under behandlingen og i 1 måned efter afslutning af behandlingen med Litfulo. Patienterne skal ligeledes rådgives om øjeblikkeligt at informere lægen, hvis de tror, at de kan være gravide, eller hvis graviditeten bekræftes.
      - Påmindelse om at anvende kontraception, at Litfulo er kontraindiceret under graviditet og kontakte lægen i tilfælde af graviditet under behandlingen med Litfulo.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE TIL BLISTERPAKNING TIL 50 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Litfulo 50 mg hårde kapsler  
ritlecitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder ritlecitinibtosylat svarende til 50 mg ritlecitinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. (Se indlægssedlen for yderligere oplysninger).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 hårde kapsler  
90 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Må ikke deles, knuses eller tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/1/23/1755/002 30 hårde kapsler  
EU/1/23/1755/003 90 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Litfulo 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**BEHOLDERTIKET TIL 50 MG**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Litfulo 50 mg hårde kapsler  
ritlecitinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver hård kapsel indeholder ritlecitinibtosylat svarende til 50 mg ritlecitinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. (Se indlægssedlen for yderligere oplysninger).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 hårde kapsler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Må ikke deles, knuses eller tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Tørremidlet må ikke indtages.

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/23/1755/001 28 hårde kapsler

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Litfulo 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER TIL 50 MG KAPSLER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Litfulo 50 mg hårde kapsler  
ritlecitinib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pfizer Europe MA EEIG (som logo for indehaveren af markedsføringstilladelsen)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Litfulo 50 mg hårde kapsler ritlecitinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Udover denne indlægsseddel giver lægen dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på. Du skal altid have dette patientkort på dig.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Litfulo
3. Sådan skal du tage Litfulo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Litfulo indeholder det aktive stof ritlecitinib. Det bruges til at behandle svær pletsaldethed (alopecia areata) hos voksne og unge i alderen fra 12 år og derover. Alopecia areata er en sygdom, hvor kroppens eget immunsystem angriber hårfolliklerne, hvilket forårsager betændelse, som fører til hårtab i hovedbunden, ansigtet og/eller andre dele af kroppen.

Litfulo virker ved at begrænse aktiviteten af visse enzymer, kaldet JAK3- og TEC-kinaser, som er involveret i betændelsen i hårfolliklerne. Dette reducerer betændelsen, hvilket fører til fornyet hårvækst hos patienter med alopecia areata.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Litfulo

##### Tag ikke Litfulo

- hvis du er allergisk over for ritlecitinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Litfulo (angivet i afsnit 6).
- hvis du aktuelt lider af en alvorlig infektion, herunder tuberkulose.
- hvis du har svære leverproblemer.
- hvis du er gravid eller ammer (se afsnittet ”Graviditet, prævention, amning og fertilitet”).

## Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet før og under behandlingen med Litfulo, hvis du:

- har en infektion (mulige tegn kan være feber, svedtendens, kulderystelser, muskelsmerter, hoste, besværet vejrtrækning, blodigt opspyt, vægttab, diarré, mavesmerter, brændende fornemmelse ved vandladning, hyppigere vandladning end normalt, udpræget træthedsfølelse). Litfulo kan nedsætte kroppens evne til at bekæmpe infektioner og dermed forværre eksisterende infektioner eller gøre det mere sandsynligt, at du får en ny infektion.
- har diabetes eller er ældre end 65 år, da du kan have en større risiko for at få en infektion.
- har eller har haft tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, som har tuberkulose, eller hvis du bor eller rejser i områder, hvor tuberkulose er meget udbredt. Din læge vil undersøge dig for tuberkulose, før behandlingen med Litfulo indledes, og kan gentage disse undersøgelser under behandlingen.
- nogensinde har haft en herpes-infektion (som fx skoldkopper eller helvedesild), da Litfulo kan gøre, at en sådan infektion vender tilbage. Fortæl det til lægen, hvis du får et smertefuldt hududslæt med blærer, da dette kan være tegn på helvedesild.
- nogensinde har haft hepatitis B eller hepatitis C. Din læge vil undersøge dig for hepatitis, før behandlingen med Litfulo indledes, og kan gentage disse undersøgelser under behandlingen.
- har kræft eller nogensinde har haft kræft – det er ikke klart, om Litfulo øger risikoen for kræft, og din læge vil tale med dig om, hvorvidt behandling med dette lægemiddel er passende, og hvorvidt kontroller, herunder regelmæssige hudundersøgelser, er påkrævet under behandlingen.
- har haft blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) eller lungerne (lungeemboli). Fortæl det til lægen, hvis du får smertefulde hævelser i benene, brystmerter eller besværet vejrtrækning, da dette kan være tegn på blodpropper i venerne.
- har haft blodpropper i en arterie i øjet (retinal okklusion) eller hjertet (hjerteanfald). Fortæl det til lægen, hvis du oplever akutte synsforandringer (sløret syn, delvist eller fuldstændigt synstab), brystmerter, besværet vejrtrækning, da sådanne forandringer kan være tegn på blodpropper i arterierne.
- for nylig har fået eller planlægger at få en vaccination (immunisering) – dette skyldes, at visse vacciner (levende vacciner) frarådes, mens du tager Litfulo. Forhør dig hos lægen for at finde ud af, om dine vaccinationer er i orden, eller om du har behov for yderligere vaccinationer, herunder vaccination mod helvedesild, før du får behandling med Litfulo.
- får uforklarlige symptomer, der skyldes et problem med nervesystemet, mens du tager Litfulo. Din læge vil tale med dig om, hvorvidt behandlingen bør afbrydes.

## Yderligere prøver

Din læge vil tage blodprøver for at kontrollere, om du har et lavt antal hvide blodlegemer eller et lavt antal blodplader, før og cirka 4 uger efter igangsætningen af behandlingen med Litfulo og efter behov justere behandlingen.

## **Børn**

Dette lægemiddel er ikke godkendt til brug hos børn under 12 år, da Litfulos sikkerhed og fordele ikke er blevet fastlagt hos denne aldersgruppe.

## **Brug af andre lægemidler sammen med Litfulo**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, før du tager Litfulo, hvis du tager lægemidler til behandling af:

- angst eller søvnforstyrrelser (fx midazolam)
- problemer med hjerterytmen (fx quinidin)
- urinsyreigt (fx colchicin)
- afstødning i tilfælde af organtransplantation (fx ciclosporin, everolimus, tacrolimus og sirolimus)
- migræne (fx dihydroergotamin og ergotamin)
- skizofreni og kronisk psykose (fx pimozid)
- astma (fx theophyllin)

- muskelkramper (fx tizanidin)
- idiopatisk lungefibrose (fx pirfenidon)

Litfulo kan øge mængden af disse lægemidler i blodet.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Litfulo.

### **Graviditet, prævention, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Prævention til kvinder

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du bruge effektiv prævention under behandlingen med Litfulo og mindst en måned efter din sidste behandlingsdosis. Din læge kan rådgive dig om passende præventionsmetoder.

#### Graviditet

Brug ikke Litfulo, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Dette lægemiddel kan skade fosterets udvikling. Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid eller tror, at du kan være blevet gravid under behandlingen.

#### Amning

Brug ikke Litfulo, mens du ammer, da det ikke vides, om dette lægemiddel går over i modermælken, eller om ammede børn bliver påvirket. Du og din læge skal beslutte, om du bør amme eller bruge dette lægemiddel.

#### Fertilitet

Det vides ikke, om Litfulo nedsætter frugtbarheden hos kvinder, der er i stand til at få børn, eller mænd, som kan gøre en kvinde gravid.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Litfulo har ingen eller begrænset indvirkning på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

### **Litfulo indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Litfulo**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 50 mg én gang dagligt taget gennem munden.

Du skal synke kapslen hel med vand. Du må ikke åbne, knuse eller tygge kapslen, før du synker den, da dette kan ændre den mængde lægemiddel, der kommer ind i kroppen.

Du kan tage kapslen enten med eller uden mad.

### **Hvis du har taget for meget Litfulo**



Kontakt lægen, hvis du tager mere Litfulo, end du skal. Du kan få nogle af de bivirkninger, der er beskrevet i afsnit 4.

#### **Hvis du har glemt at tage Litfulo**

- Hvis du glemmer at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanker om det, medmindre der er mindre end 8 timer til din næste dosis.
- Hvis der er mindre end 8 timer til din næste dosis, skal du blot springe den glemte dosis over og tage den næste dosis som normalt, når tiden er inde til det.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte kapsel.

#### **Hvis du holder op med at tage Litfulo**

Du må ikke holde op med at tage Litfulo uden først at tale med din læge om det.

Hvis du har behov for kortvarigt (ikke længere end 6 uger) at holde op med at tage Litfulo, er risikoen for at tabe håret på hårbunden lav.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

Tal med din læge, og søg straks lægehjælp, hvis du får tegn på:

- Helvedesild (herpes zoster), et smertefuldt hududslæt med blærer med eller uden feber
- Nældefeber (urticaria), et kløende hududslæt

### **Andre bivirkninger**

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infektioner i næsen, svælget eller luftrøret
- Diarré
- Svimmelhed
- Acne
- Udslæt (som ikke er nældefeber eller helvedesild)
- Betændelse (hævelse) i hårfolliklerne, som kan klø eller være smertefuld (follikulitis)
- Stigning i et enzym, som kaldes kreatinfosfokinase, påvist i en blodprøve (forhøjet kreatinfosfokinase i blodet)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Lavt antal blodplader påvist i en blodprøve (nedsat trombocytal)
- Lavt antal hvide blodlegemer påvist i en blodprøve (nedsat lymfocytal)
- Højt antal leverenzymer i blodet (forhøjet ALAT og ASAT)

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, beholderen eller blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Litfulo indeholder:**

- Aktivt stof: ritlecitinib.  
Hver hård kapsel indeholder ritlecitinibtosylat svarende til 50 mg ritlecitinib.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Indhold i de hårde kapsler: mikrokrystallinsk cellulose, lactosemonohydrat, crospovidon, glyceroldibehenat (se afsnit 2 "Litfulo indeholder lactose").  
Den hårde kapsels skal: hypromellose (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172), Brilliant Blue FCF (E133).  
Trykfarve: shellac, propylenglycol, koncentreret ammoniakopløsning, sort jernoxid (E172), kaliumhydroxid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Litfulo 50 mg hårde kapsler er uigennemsigtige og har en gul underdel og en blå overdel, de er cirka 16 mm lange og 6 mm brede, med "RCB 50" trykt på underdelen og "Pfizer" trykt med sort på overdelen.

De hårde kapsler med 50 mg leveres i beholdere af polyethylen med høj densitet (HDPE) med et låg af polypropylen med 28 hårde kapsler eller i OPA/Al/PVC/Al-blisterpakninger med 30 eller 90 hårde kapsler. Beholderen indeholder silicagel som tørremiddel, der anvendes for at holde kapslerne tørre. Du må ikke indtage tørremidlet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret .**

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.