

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Litfulo 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Ritlecitinibtosylat, entsprechend 50 mg Ritlecitinib.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 21,27 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Undurchsichtige Hartkapseln mit gelbem Kapselkörper und blauer Kapselkappe, Länge etwa 16 mm, Breite etwa 6 mm, Aufdruck auf dem Kapselkörper: „RCB 50“, Aufdruck auf der Kapselkappe: „Pfizer“, jeweils in schwarzer Farbe

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Litfulo wird angewendet für die Behandlung von schwerer Alopecia areata bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Alopecia areata verfügt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung ist in regelmäßigen Abständen auf individueller Basis neu zu bewerten.

Bei Patienten, bei denen nach 36 Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist eine Beendigung der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Überwachung der Laborwerte

Tabelle 1. Laborkontrollen und Leitfaden zur Überwachung

Laborkontrollen	Routine-Überwachung	Maßnahme
Thrombozytenzahl	Vor Behandlungsbeginn, 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach im Rahmen der Routineüberwachung des Patienten	Bei Thrombozytenzahlen $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung beendet werden.
Lymphozyten		Bei einer ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei einer ALC über diesem Wert kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Abkürzung: ALC = absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count)

Behandlungsbeginn

Bei Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ oder einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ sollte keine Behandlung mit Ritlecitinib eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlungsunterbrechung oder Absetzen der Behandlung

Wenn es bei einem Patienten zu einer schwerwiegenden oder opportunistischen Infektion kommt, sollte die Behandlung mit Ritlecitinib unterbrochen werden, bis die Infektion unter Kontrolle ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung kann aufgrund von hämatologischen Laborwertveränderungen erforderlich werden, wie in Tabelle 1 beschrieben.

Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, ist das Risiko eines signifikanten Verlusts von nachgewachsenem Kopfhaar nach einer vorübergehenden Behandlungsunterbrechung von weniger als 6 Wochen gering.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollten Patienten angewiesen werden, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen, es sei denn, es bleiben weniger als 8 Stunden bis zur nächsten vorgesehenen Dosis. In diesem Fall sollte die ausgelassene Dosis nicht mehr eingenommen werden. Anschließend sollte die Einnahme zu den regulär geplanten Zeitpunkten fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ritlecitinib wurde bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end-stage renal disease, ESRD) oder Patienten nach Nierentransplantation nicht untersucht und wird daher für die Anwendung bei solchen Patienten nicht empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh-Klasse C) ist Ritlecitinib kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen begrenzte Daten zu Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Litfulo bei Kindern unter einem Alter von 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Litfulo wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Die Kapseln sollten im Ganzen eingenommen werden. Sie sollten nicht zerdrückt, geteilt oder gekaut werden, da solche Arten der Anwendung nicht in klinischen Studien untersucht wurden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- aktive, schwerwiegende Infektionen, einschließlich Tuberkulose (TB, siehe Abschnitt 4.4)
- schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwerwiegende Infektionen

Bei Patienten, die mit Ritlecitinib behandelt wurden, wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Appendizitis, COVID-19-Infektion (einschließlich Pneumonie) und Sepsis. Bei Patienten mit einer aktiven schwerwiegenden Infektion darf die Behandlung mit Ritlecitinib nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Die Risiken und Nutzen der Behandlung sollten abgewogen werden bei Patienten:

- mit chronischer oder rezidivierender Infektion
- die Tuberkulose (TB) ausgesetzt waren
- mit schwerwiegender oder opportunistischer Infektion in der Vorgeschichte
- die sich in Gebieten mit endemischer TB oder endemischen Mykosen aufgehalten oder diese bereist haben
- mit Grunderkrankungen, die sie für eine Infektion prädisponieren können

Die Patienten sollten während und nach der Behandlung mit Ritlecitinib engmaschig auf die Entwicklung von Anzeichen und Symptomen einer Infektion überwacht werden. Die Behandlung sollte unterbrochen werden, wenn ein Patient eine schwerwiegende oder opportunistische Infektion entwickelt. Ein Patient, der während der Behandlung mit Ritlecitinib eine neue Infektion entwickelt, sollte umgehend einer für einen immungeschwächten Patienten geeigneten, umfassenden diagnostischen Untersuchung unterzogen werden. Eine geeignete antimikrobielle Therapie sollte eingeleitet und der Patient engmaschig überwacht werden. Wird die Behandlung mit Ritlecitinib unterbrochen, kann sie wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion unter Kontrolle ist.

Da bei älteren Menschen und Diabetes-Patienten generell eine höhere Inzidenz für Infektionen vorliegt, ist bei der Behandlung von älteren Menschen und Diabetikern Vorsicht geboten und besondere Aufmerksamkeit auf das Auftreten von Infektionen zu richten.

Tuberkulose

Patienten sollten vor Beginn der Therapie mit Ritlecitinib auf TB untersucht werden. Ritlecitinib darf

Patienten mit aktiver TB nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit neu diagnostizierter latenter TB oder zuvor unbehandelter latenter TB sollte vor der Einleitung der Behandlung mit Ritlecitinib eine Anti-TB-Therapie begonnen werden. Bei Patienten mit negativem Test auf latente TB aber hohem Risiko sollte vor Beginn der Behandlung mit Ritlecitinib dennoch eine Anti-TB-Therapie in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit hohem TB-Risiko sollte während der Behandlung mit Ritlecitinib ein TB-Screening erwogen werden.

Virusreaktivierung

Virusreaktivierungen, einschließlich Fälle der Reaktivierung von Herpes-Viren (z. B. Herpes zoster), wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls ein Patient eine Herpes zoster-Infektion entwickelt, kann eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung in Betracht gezogen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Vor Beginn der Behandlung mit Ritlecitinib sollte ein Screening auf eine Virushepatitis entsprechend den klinischen Leitlinien durchgeführt werden. Patienten mit Nachweis einer Hepatitis-B- oder -C-Infektion waren aus Studien mit Ritlecitinib ausgeschlossen. Während der Behandlung mit Ritlecitinib wird eine Überwachung auf eine Reaktivierung einer Virushepatitis gemäß den klinischen Leitlinien empfohlen. Bei Anzeichen einer Reaktivierung sollte ein Hepatologe hinzugezogen werden.

Maligne Erkrankungen (einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs)

Maligne Erkrankungen, einschließlich nicht-melanozytärer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer, NMSC), wurden bei Patienten berichtet, die mit Ritlecitinib behandelt wurden.

Es ist nicht bekannt, ob die selektive JAK3-Inhibition mit den Nebenwirkungen der Janus-Kinase (JAK)-Inhibition assoziiert ist, die überwiegend JAK1 und JAK2 betreffen. In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF-Inhibitoren) ein Anstieg der Rate maligner Erkrankungen beobachtet, insbesondere von Lungenkrebs, Lymphom und NMSC.

Es liegen begrenzte klinische Daten für die Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber Ritlecitinib und der Entwicklung von malignen Erkrankungen vor. Es laufen derzeit Evaluierungen zur Langzeitsicherheit. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung von Patienten mit bekannter maligner Erkrankung, außer erfolgreich behandeltem NMSC oder Zervixkarzinom, sollten Risiken und Nutzen einer Behandlung mit Ritlecitinib abgewogen werden.

Regelmäßige Hautuntersuchungen werden bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hautkrebs empfohlen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (Major adverse cardiovascular events, MACE), tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE)

Venöse und arterielle Thromboembolien, einschließlich MACE, wurden bei Patienten berichtet, die mit Ritlecitinib behandelt wurden.

Es ist nicht bekannt, ob die selektive JAK3-Inhibition mit den Nebenwirkungen der Janus-Kinase (JAK)-Inhibition assoziiert ist, die überwiegend JAK1 und JAK2 betreffen. In einer großen randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (einem weiteren JAK-Inhibitor) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ab einem Alter von 50 Jahren mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate von MACE beobachtet, definiert als kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall, sowie eine dosisabhängige höhere Rate venöser Thromboembolien, einschließlich TVT und LE.

Studien zur Langzeitsicherheit von Ritlecitinib werden derzeit durchgeführt. Ritlecitinib sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ein thromboembolisches Ereignis wird empfohlen, die Behandlung mit Ritlecitinib abzusetzen und eine sofortige erneute Untersuchung einzuleiten. Risiken und Nutzen der Behandlung mit Ritlecitinib sollten vor der Einleitung einer Therapie bei Patienten gegeneinander abgewogen werden.

Neurologische Ereignisse

Eine durch Ritlecitinib bedingte axonale Dystrophie wurde in Studien zur chronischen Toxizität bei Beagle-Hunden beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Behandlung mit Ritlecitinib sollte abgebrochen werden, wenn ungeklärte neurologische Symptome auftreten.

Hämatologische Anomalien

Die Behandlung mit Ritlecitinib wurde mit einer Verringerung der Lymphozyten und Blutplättchen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn der Behandlung mit Ritlecitinib sollten die absolute Lymphozytenzahl (absolute lymphocyte count, ALC) und die Thrombozytenzahl bestimmt werden. Bei Patienten mit einer $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ oder einer Thrombozytenzahl $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ sollte die Behandlung mit Ritlecitinib nicht eingeleitet werden. Nach Beginn der Behandlung mit Ritlecitinib wird bei Anomalien der ALC und der Thrombozytenzahl eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, die ALC und die Thrombozytenzahl 4 Wochen nach Beginn der Therapie mit Ritlecitinib und danach entsprechend der Routineversorgung des Patienten zu bestimmen.

Impfungen

Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Impfungen bei Patienten unter Behandlung mit Ritlecitinib vor. Die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte während oder unmittelbar vor der Behandlung mit Ritlecitinib vermieden werden. Vor Beginn der Behandlung mit Ritlecitinib wird empfohlen, bei den Patienten alle Immunisierungen in Übereinstimmung mit den geltenden Impfpfehlungen auf den aktuellen Stand zu bringen. Dies gilt auch für prophylaktische Herpeszoster-Impfungen.

Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten zu Patienten ab einem Alter von 65 Jahren vor. Das Alter scheint ein Risikofaktor für eine niedrigere ALC bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren zu sein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik von Ritlecitinib durch andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 200 mg-Dosen von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC_{inf}) von Ritlecitinib um etwa 15 %. Dies wird als klinisch nicht signifikant angesehen, sodass eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Ritlecitinib und CYP3A-Inhibitoren nicht erforderlich ist.

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 600 mg-Dosen von Rifampicin, einem starken Induktor von CYP-Enzymen, verringerte die AUC_{inf} von Ritlecitinib um etwa 44 %. Dies wird als klinisch nicht

signifikant angesehen, sodass eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung von Ritlecitinib und Induktoren von CYP-Enzymen nicht erforderlich ist.

Mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Ritlecitinib

Die mehrfache Anwendung von 200 mg Ritlecitinib einmal täglich erhöhten die AUC_{inf} bzw. C_{max} von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, etwa um das 2,7- bzw. 1,8-fache. Ritlecitinib ist ein mäßig starker Inhibitor von CYP3A. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Ritlecitinib mit CYP3A-Substraten (z. B. Chinidin, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Pimozid), bei denen mäßig starke Konzentrationsveränderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Empfehlungen zur Dosisanpassung für das CYP3A-Substrat (z. B. Colchicin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus) sollten beachtet werden.

Die mehrfache Anwendung von 200 mg Ritlecitinib einmal täglich erhöhten die AUC_{inf} bzw. C_{max} von Koffein, einem CYP1A2-Substrat, etwa um das 2,7- bzw. 1,1-fache. Ritlecitinib ist ein mäßig starker Inhibitor von CYP1A2. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Ritlecitinib mit anderen CYP1A2-Substraten (z. B. Tizanidin), bei denen mäßig starke Konzentrationsveränderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. Empfehlungen zur Dosisanpassung für das CYP1A2-Substrat (z. B. Theophyllin, Pirfenidon) sollten beachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Ritlecitinib erhöhte die AUC_{inf} von Sumatriptan (einem organischen Kationentransporter [organic cation transporter, OCT]1-Substrat) etwa um das 1,3- bis 1,5-fache im Vergleich zu einer allein angewendeten Sumatriptan-Dosis. Der Anstieg der Sumatriptan-Exposition wird als klinisch nicht relevant angesehen. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Ritlecitinib mit OCT1-Substraten, bei denen geringe Konzentrationsveränderungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können.

Ritlecitinib führte nicht zu klinisch signifikanten Veränderungen der Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva (z. B. Ethinylestradiol oder Levonorgestrel), CYP2B6-Substraten (z. B. Efavirenz), CYP2C-Substraten (z. B. Tolbutamid) oder Substraten des organischen Anionentransporters (OAT) P1B1, des Breast Cancer Resistance-Proteins (BCRP) oder von OAT3 (z. B. Rosuvastatin).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Ritlecitinib wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 1 Monat nach der letzten Dosis Litfulo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Ritlecitinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Ritlecitinib war bei Ratten und Kaninchen in hoher Dosierung teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Litfulo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Verfügbare Daten zur Pharmakodynamik/Toxikologie aus tierexperimentellen Studien zeigen einen Übergang von Ritlecitinib in die Muttermilch (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Litfulo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Wirkung von Ritlecitinib auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Bei Ratten wurden bei klinisch relevanten Expositionen keine Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Diarrhoe (9,2 %), Akne (6,2 %), Infektionen der oberen Atemwege (6,2 %), Urtikaria (4,6 %), Ausschlag (3,8 %), Follikulitis (3,1 %) und Schwindelgefühl (2,3 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 1 630 Patienten mit Ritlecitinib behandelt, was einer Exposition von 3 751 Patientenjahren entspricht. Drei placebokontrollierte Studien (130 Teilnehmende mit 50 mg täglich und 213 Teilnehmende mit Placebo) wurden zur Bewertung der Sicherheit von Ritlecitinib im Vergleich zu Placebo für bis zu 24 Wochen ab Behandlungsbeginn herangezogen.

In Tabelle 2 sind alle in placebokontrollierten Studien zu Alopecia areata beobachteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind nach folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) und sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2. Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster Follikulitis Infektionen der oberen Atemwege	
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne Urtikaria Ausschlag	
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Thrombozytenzahl erniedrigt Lymphozytenzahl erniedrigt Alaninaminotransferase erhöht auf $> 3 \times \text{ULN}^a$ Aspartataminotransferase erhöht auf $> 3 \times \text{ULN}^a$

a. Beinhaltet bei routinemäßigen Laborkontrollen gemessene Veränderungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den placebokontrollierten Studien wurden über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen bei 31 % der mit Placebo behandelten Patienten (80,35 pro 100 Patientenjahre) und bei 33 % der mit Ritlecitinib 50 mg behandelten Patienten (74,53 pro 100 Patientenjahre) Infektionen gemeldet. In der Studie AA-I wurden über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen bei 51 % der Patienten (89,32 pro 100 Patientenjahre), die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, Infektionen gemeldet.

Von allen Patienten, die in der integrierten Sicherheitsanalyse mit Ritlecitinib behandelt wurden, einschließlich einer Langzeitstudie und einer Studie zu Vitiligo, wurden bei 56,3 % der Patienten (45,3 pro 100 Patientenjahre), die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, Infektionen gemeldet. Die meisten Infektionen hatten einen leichten oder mittleren Schweregrad.

In den placebokontrollierten Studien lag der Prozentsatz der Patienten, die über infektionsbedingte Nebenwirkungen von Herpes zoster berichteten, bei 1,5 % in der Gruppe mit 50 mg Ritlecitinib im Vergleich zu 0 in der Placebogruppe. Keines der Herpes-zoster-Ereignisse war schwerwiegend. Bei einem Patienten, der Ritlecitinib 200/50 mg erhielt (200 mg einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 50 mg einmal täglich), trat eine Varizella-zoster-Virusinfektion auf, welche die Kriterien für eine opportunistische Infektion erfüllte (Herpes zoster multipler Dermatome). In der Studie AA-I berichteten 2,3 % der Patienten (2,61 pro 100 Patientenjahre), die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen behandelt wurden, über Herpes zoster. Bei allen Patienten, die in der integrierten Sicherheitsanalyse mit Ritlecitinib behandelt wurden, einschließlich einer Langzeitstudie und einer Studie zu Vitiligo, lag die Rate von Herpes zoster bei 1,05 pro 100 Patientenjahre bei Patienten, die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden.

In den placebokontrollierten Studien wurden über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen keine schwerwiegenden Infektionen bei Patienten gemeldet, die mit Placebo oder Ritlecitinib 50 mg behandelt wurden. Der Anteil und die Rate schwerwiegender Infektionen bei Patienten, die 200/50 mg Ritlecitinib erhielten, lag bei 0,9 % (2,66 pro 100 Patientenjahre). In der Studie AA-I wurden über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen bei 0,8 % der Patienten (0,86 pro 100 Patientenjahre), die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, schwerwiegende Infektionen gemeldet. Bei allen Patienten der integrierten Sicherheitsanalyse, einschließlich einer Langzeitstudie und einer Studie zu Vitiligo, die mit Ritlecitinib behandelt wurden, lagen der Anteil und die Rate schwerwiegender Infektionen unter Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher bei 1,3 % (0,57 pro 100 Patientenjahre).

Opportunistische Infektionen

Opportunistische Infektionen eines multidermatomalen Herpes zoster wurden bei 1 Patienten (0,50 pro 100 Patientenjahre), der in den placebokontrollierten Studien mit Ritlecitinib 200/50 mg behandelt wurde, bei keinem Patienten in der Studie AA-I über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen und bei 4 Patienten (0,12 pro 100 Patientenjahre) der integrierten Sicherheitsanalyse, einschließlich der Langzeitstudie und einer Studie bei Vitiligo, die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, gemeldet. Die Fälle von opportunistischem Herpes zoster waren von einem leichten oder mittelschweren Schweregrad.

Verringerung der Lymphozytenzahl

In den placebokontrollierten Studien über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen und in der Studie AA-I über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen ging die Behandlung mit Ritlecitinib mit einer Verringerung der Lymphozytenzahl einher. Die stärkste Wirkung auf die Lymphozyten wurde innerhalb von 4 Wochen beobachtet, danach blieb die Lymphozytenzahl bei fortgesetzter Therapie auf einem niedrigeren Niveau stabil. Unter allen Patienten der integrierten Sicherheitsanalyse, die mit Ritlecitinib behandelt wurden, einschließlich der Langzeitstudie und einer Studie bei Vitiligo, trat bei 3 Teilnehmenden (0,2 %), die mit Ritlecitinib 50 mg behandelt wurden, eine bestätigte ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ auf.

Verringerung der Thrombozytenzahl

In den placebokontrollierten Studien über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen und in der Studie AA-I über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen ging die Behandlung mit Ritlecitinib mit einer Verringerung der Thrombozytenzahl einher. Die stärkste Wirkung auf die Thrombozyten wurde innerhalb von 4 Wochen beobachtet, danach blieb die Thrombozytenzahl bei fortgesetzter Therapie auf einem niedrigeren Niveau stabil. Unter allen Patienten der integrierten Sicherheitsanalyse, die mit Ritlecitinib behandelt wurden, einschließlich der Langzeitstudie und einer Studie bei Vitiligo, trat bei 2 Patienten (0,1 %), der mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurde, eine bestätigte Thrombozytenzahl von $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ auf.

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (creatine phosphokinase, CPK)

In den placebokontrollierten Studien mit bis zu 24 Wochen Dauer wurden bei 2 Patienten (1,5 %), die mit Ritlecitinib 50 mg behandelt wurden, Ereignisse mit erhöhter CPK im Blut gemeldet. In der Studie AA-I mit einer Dauer von bis zu 48 Wochen wurde bei 3,8 % der Patienten, die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, über Ereignisse mit erhöhter CPK im Blut berichtet. Bei 2 mit Placebo behandelten Patienten (0,9 %) und bei 5 Patienten (3,9 %), die 50 mg Ritlecitinib erhielten, kam es zu CPK-Erhöhungen über das 5-fache der oberen Normgrenze ($> 5 \times$ upper limit of normal, ULN). In Studie AA-I mit einer Dauer von bis zu 48 Wochen wurde bei 6,6 % der Patienten, die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, über CPK-Erhöhungen $> 5 \times$ ULN berichtet. Die Erhöhungen waren in den meisten Fällen vorübergehend, und keine der Erhöhungen erforderte ein Absetzen der Behandlung.

Erhöhung der Transaminasen

In den placebokontrollierten Studien über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen wurden bei 3 Patienten (0,9 %) bzw. 2 Patienten (0,6 %), die mit Ritlecitinib in einer Dosis von 50 mg oder höher behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- bzw. AST-Werte ($> 3 \times$ ULN) gemeldet. Die meisten Erhöhungen waren vorübergehend, und keine führte zum Absetzen der Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 181 Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) wurden in Studien zu Ritlecitinib bei Alopecia areata aufgenommen.

Das bei Jugendlichen beobachtete Sicherheitsprofil war dem der erwachsenen Population ähnlich.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ritlecitinib wurde in placebokontrollierten Studien bis zu einer peroralen Einzeldosis von 800 mg und peroralen Mehrfachdosen von 400 mg täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen angewendet. Es wurden keine spezifischen Toxizitäten erkannt.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8). Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Ritlecitinib. Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Pharmakokinetische Daten zu einer peroralen Einzeldosis bis einschließlich 800 mg bei gesunden erwachsenen Probanden deuten darauf hin, dass mehr als 90 % der angewendeten Dosis voraussichtlich innerhalb von 48 Stunden ausgeschieden werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Janus-assoziierte Kinase (JAK)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AF08

Wirkmechanismus

Ritlecitinib hemmt irreversibel und selektiv die Januskinase (JAK) 3 und die Tyrosinkinase, die auch in der Familie der hepatozellulären Karzinome (TEC) exprimiert wird, indem es die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungsstelle blockiert. In zellulären Versuchsansätzen hemmt Ritlecitinib spezifisch die Signaltransduktion der Zytokine mit γ -Kette (common γ , γ c, IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 und IL-21) über JAK3-abhängige Rezeptoren für γ -Kette. Darüber hinaus hemmt Ritlecitinib die Kinasen der TEC-Familie, was zu einer verringerten zytolytischen Aktivität von NK-Zellen und CD8+ T-Zellen führt.

Sowohl die JAK3- als auch die über die TEC-Familie vermittelten Signalwege sind an der Pathogenese der Alopecia areata beteiligt, wenn auch die vollständige Pathophysiologie noch nicht verstanden ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

Lymphozyten-Untergruppen

Bei Patienten mit Alopecia areata war die Behandlung mit Ritlecitinib mit einem dosisabhängigen frühen Rückgang der absoluten Lymphozytenzahlen sowie der T-Lymphozyten (CD3) und der Untergruppen von T-Lymphozyten (CD4 und CD8) verbunden. Nach dem anfänglichen Rückgang erholten sich die Werte teilweise und blieben bis zu 48 Wochen lang stabil. Eine Veränderung der B-Lymphozyten (CD19) wurde in keiner Behandlungsgruppe beobachtet. Bei den NK-Zellen (CD16/56) kam es zu einer dosisabhängigen frühen Verringerung, die bis zur 48. Woche auf dem niedrigeren Niveau stabil blieb.

Immunglobuline

Bei Patienten mit Alopecia areata ging die Behandlung mit Ritlecitinib bis zur 48. Woche nicht mit klinisch bedeutsamen Veränderungen der Immunglobuline (Ig)G, IgM oder IgA einher, was auf eine fehlende systemische humorale Immunsuppression hinweist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ritlecitinib wurden in einer zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (Studie AA-I) bei Patienten mit Alopecia areata ab einem Alter von 12 Jahren mit ≥ 50 % Kopfhhaarverlust, einschließlich Alopecia totalis und Alopecia universalis, untersucht. Das Dosisansprechen auf Ritlecitinib wurde in dieser Studie ebenfalls untersucht. Der Behandlungszeitraum der Studie bestand aus einer placebokontrollierten Phase von 24 Wochen und einer Verlängerungsphase von weiteren 24 Wochen. In Studie AA-I wurden insgesamt 718 Patienten untersucht, die für 48 Wochen auf eines der folgenden Behandlungsschemata randomisiert wurden: 1) 200 mg einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 50 mg einmal täglich für 44 Wochen; 2) 200 mg einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von 30 mg einmal täglich für 44 Wochen; 3) 50 mg einmal täglich für 48 Wochen; 4) 30 mg einmal täglich für 48 Wochen; 5) 10 mg einmal täglich für 48 Wochen; 6) Placebo für 24 Wochen, gefolgt von 200 mg einmal täglich für 4 Wochen und 50 mg einmal täglich für 20 Wochen; 7) Placebo für 24 Wochen, gefolgt von 50 mg für 24 Wochen.

In dieser Studie wurde als primärer Endpunkt der Anteil der Patienten bewertet, die in Woche 24 einen SALT-Score (Severity of Alopecia Tool) von ≤ 10 erreichten (d. h. mindestens 90 %ige Bedeckung der Kopfhaut mit Haaren). Darüber hinaus wurden in dieser Studie als wichtiger sekundärer Endpunkt

das Ansprechen in Bezug auf die „Patient's Global Impression of Change“ (PGI-C) in Woche 24 und außerdem als sekundärer Endpunkt ein SALT-Score von ≤ 20 (d. h. mindestens 80 %ige Bedeckung der Kopfhaut mit Haaren) in Woche 24 und Verbesserungen des Nachwachsens von Augenbrauen und/oder Wimpern in Woche 24 ermittelt.

Patientencharakteristika bei Baseline

In Studie AA-I wurden Patienten und Patientinnen ab einem Alter von 12 Jahren untersucht. Alle Patienten hatten eine Alopecia areata mit ≥ 50 % Kopfhhaarverlust (SALT-Score ≥ 50) ohne Anzeichen eines Nachwachsens von Terminalhaar in den vorhergehenden 6 Monaten. Die aktuelle Episode des Kopfhhaarverlusts bestand seit ≤ 10 Jahren und es war keine andere Ursache für den Haarausfall bekannt (z. B. androgenetische Alopezie).

Über alle Behandlungsgruppen hinweg waren 62,1 % der Teilnehmenden weiblich, 68,0 % waren Kaukasier, 25,9 % Asiaten und 3,8 % waren schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 33,7 Jahren und die meisten Patienten (85,4 %) waren Erwachsene (im Alter von ≥ 18 Jahren). Insgesamt 105 Patienten (14,6 %) im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 20 Patienten (2,8 %) im Alter ab 65 Jahren wurden eingeschlossen. Der mittlere (SD) absolute SALT-Score bei Baseline lag zwischen 88,3 (16,87) und 93,0 (11,50) über alle Behandlungsgruppen hinweg. Der mittlere SALT-Score bei Patienten ohne Alopecia totalis/Alopecia universalis bei Baseline lag zwischen 78,3 und 87,0. Über alle Behandlungsgruppen hinweg hatten die meisten Patienten bei Baseline anormale Augenbrauen (83,0 %) und Wimpern (74,7 %). Die mediane Dauer seit Diagnose der Alopecia areata betrug 6,9 Jahre und die mediane Dauer der aktuellen Alopecia-areata-Episode 2,5 Jahre. Die Randomisierung wurde nach dem Status der Alopecia totalis/Alopecia universalis stratifiziert, wobei 46 % der Patienten mit einem Baseline-SALT-Score von 100 als Patienten mit Alopecia totalis/Alopecia universalis eingestuft wurden.

Klinisches Ansprechen

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten erreichte unter Ritlecitinib 50 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 ein Ansprechen im Sinne eines SALT-Scores von ≤ 10 (siehe Tabelle 3). Die Ansprechrate im Sinne eines SALT-Scores ≤ 10 unter Ritlecitinib 50 mg stieg in Woche 48 weiter an (siehe Abbildung 1).

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten erreichte unter Ritlecitinib 50 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 ein PGI-C-Ansprechen (Patient's Global Impression of Change, siehe Tabelle 3), und die Ansprechrate nahm bis Woche 48 weiter zu (siehe Abbildung 1).

Ein signifikant größerer Anteil an Patienten erreichte unter Ritlecitinib 50 mg im Vergleich zu Placebo in Woche 24 ein Ansprechen im Sinne eines SALT-Scores von ≤ 20 (siehe Tabelle 3). Die Ansprechrate im Sinne eines SALT-Scores ≤ 20 stieg in Woche 48 weiter an.

Eine Verbesserung des Nachwachsens von Augenbrauen und/oder Wimpern wurde in Woche 24 (siehe Tabelle 3) mit Ritlecitinib 50 mg bei Patienten mit anormalen Augenbrauen und/oder Wimpern bei Baseline beobachtet. Ein weiterer Anstieg zeigte sich in Woche 48.

Die Behandlungseffekte in Woche 24 in den Subgruppen (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft, Region, Gewicht, Dauer der Erkrankung seit der Diagnose, Dauer der aktuellen Episode, vorherige pharmakologische Behandlung) waren mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie konsistent. Die Behandlungseffekte in Woche 24 in der Subgruppe mit Alopecia totalis/Alopecia universalis waren geringer als in der Subgruppe mit Nicht-Alopecia totalis/Nicht-Alopecia universalis. Die Behandlungseffekte in Woche 24 bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren waren mit den Ergebnissen in der Gesamtpopulation der Studie konsistent.

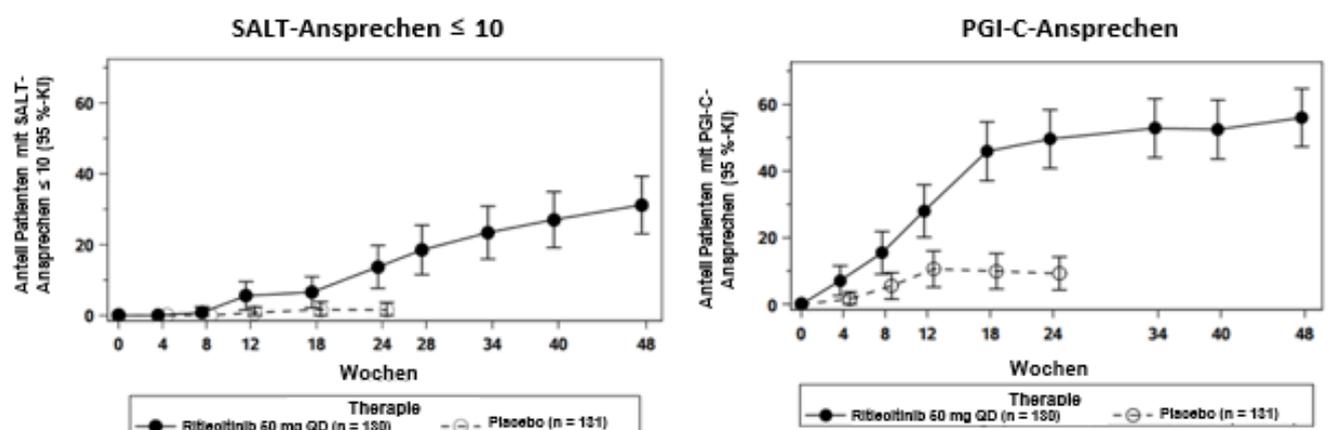
Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse von Ritlecitinib in Woche 24

Endpunkt	Ritlecitinib 50 mg einmal täglich (n = 130) % Responder	Placebo (n = 131) % Responder	Differenz zu Placebo (95 %-KI)
SALT-Ansprechen $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-Ansprechen ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT-Ansprechen $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-Ansprechen ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA-Ansprechen ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Abkürzungen: EBA = Bewertung der Augenbrauen (eyebrow assessment), ELA = Bewertung der Wimpern (eyelash assessment), KI = Konfidenzintervall, n = Gesamtanzahl Patienten, PGI-C = Patient's Global Impression of Change (allgemeine Einschätzung der Veränderung durch den Patienten), SALT = Severity of Alopecia Tool (Skala zur Bewertung des Schweregrads der Alopezie)

- Als Responder mit SALT ≤ 10 galten Patienten mit einem Kopfhhaarverlust von ≤ 10 %. Die Skala der SALT-Scores reicht von 0 bis 100, wobei 0 = kein Kopfhhaarverlust und 100 = vollständiger Kopfhhaarverlust bedeutet.
- Statistisch signifikant mit Adjustierung für Mehrfachtestung
- Als PGI-C-Responder galten Patienten mit einer Bewertung von „mäßig verbessert“ oder „stark verbessert“ auf einer 7-Punkte-Skala von „stark verbessert“ bis „stark verschlechtert“.
- Als Responder mit SALT ≤ 20 galten Patienten mit einem Kopfhhaarverlust von ≤ 20 %. Die Skala der SALT-Scores reicht von 0 bis 100, wobei 0 = kein Kopfhhaarverlust und 100 = vollständiger Kopfhhaarverlust bedeutet.
- Statistisch signifikant
- Ein EBA-Ansprechen wurde definiert als eine Verbesserung um mindestens 2 Stufen gegenüber Baseline oder ein normaler EBA-Score auf einer 4-Punkte-Skala bei Patienten mit anormalen Augenbrauen bei Baseline.
- Ein ELA-Ansprechen wurde definiert als eine Verbesserung um mindestens 2 Stufen gegenüber Baseline oder ein normaler ELA-Score auf einer 4-Punkte-Skala bei Patienten mit anormalen Wimpern bei Baseline.

Abbildung 1. SALT ≤ 10 und PGI-C-Ansprechen bis Woche 48



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, n = Gesamtanzahl Patienten, PGI-C = Patient's Global Impression of Change (allgemeine Einschätzung der Veränderung durch den Patienten), QD = einmal täglich, SALT = Severity of Alopecia Tool (Skala zur Bewertung des Schweregrads der Alopezie)

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Ritlecitinib liegt bei etwa 64 %. Bei oraler und intravenöser Verabreichung des markierten Wirkstoffs betrug die relative Wiederfindungsrate von markierten Bestandteilen im Urin (oral/intravenös) etwa 89 %, was auf eine hohe absorbierte Fraktion (f_a) hinweist. Nach oraler Verabreichung von Mehrfachdosen wird die Spitzenkonzentration im Plasma innerhalb von 1 Stunde erreicht. Nahrungsmittel haben keinen klinisch signifikanten Einfluss auf das Ausmaß der Resorption von Ritlecitinib, da eine fettreiche Mahlzeit die C_{max} von Ritlecitinib um etwa 32 % verringerte und die AUC_{inf} um etwa 11 % erhöhte. In placebokontrollierten Studien wurde Ritlecitinib unabhängig von den Mahlzeiten angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

In vitro ist Ritlecitinib ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und von BCRP. Da Ritlecitinib jedoch eine hohe absorbierte Fraktion (f_a) aufweist mit einem Anstieg von sowohl C_{max} als auch AUC in dosisproportionaler Weise (20–200 mg Einzeldosisbereich), dürften P-gp und BCRP keinen bedeutenden Einfluss auf die Resorption von Ritlecitinib haben.

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung beträgt das Verteilungsvolumen von Ritlecitinib etwa 74 l. Ungefähr 14 % des zirkulierenden Ritlecitinibs werden an Plasmaproteine gebunden, und zwar primär an Albumin. Die Blut-/Plasma-Verteilungsrate von Ritlecitinib beträgt 1,62. Ritlecitinib ist ein kovalenter Inhibitor, der nachweislich an Off-Target-Proteine wie MAP2K7, DOCK10, Albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 und UGT1A4 bindet, von denen einige für Arzneimittelwechselwirkungen klinisch relevant sein könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Biotransformation

Der Metabolismus von Ritlecitinib wird durch mehrere Isoformen der Glutathion-S-Transferasen (GST: zytosolische GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 und mikrosomale Membranproteine, die am Eicosanoid- und Glutathion-Stoffwechsel beteiligt sind [membrane-associated proteins in eicosanoid and glutathione metabolism, MAPEG]1/2/3) und über CYP-Enzyme (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 und CYP2C9) vermittelt, wobei kein einzelner Clearance-Weg zu mehr als 25 % beiträgt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Arzneimittel, die einen selektiven Stoffwechselweg hemmen, die systemische Exposition von Ritlecitinib beeinflussen. Es ist auch unwahrscheinlich, dass spezifische Transporter-Inhibitoren zu klinisch relevanten Veränderungen der Bioverfügbarkeit von Ritlecitinib führen.

In einer Humanstudie mit radioaktiver Markierung war Ritlecitinib nach oraler Gabe die vorherrschende zirkulierende Substanz (30,4 % der zirkulierenden Radioaktivität), mit einem Cystein-Konjugat als pharmakologisch inaktivem Hauptmetaboliten M2 (16,5 %).

Elimination

Ritlecitinib wird hauptsächlich durch metabolische Clearance-Mechanismen eliminiert, wobei etwa 4 % der Dosis als unveränderter Wirkstoff im Urin ausgeschieden werden. Etwa 66 % der radioaktiv markierten Ritlecitinib-Dosis werden im Urin und 20 % in den Fäzes ausgeschieden. Nach peroraler Mehrfachdosierung wurde der Steady-State aufgrund der nichtstationären PK ungefähr an Tag 4 erreicht. Die Steady-State-PK-Parameter AUC_{tau} und C_{max} schienen bis zu einer Dosis von 200 mg

ungefähr dosisproportional anzusteigen. Die mittlere terminale Halbwertszeit lag zwischen 1,3 und 2,3 Stunden.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht, Geschlecht, Genotyp, ethnische Herkunft und Alter

Körpergewicht, Geschlecht, GST-P1-, -M1- und -T1-Genotyp, ethnische Herkunft und Alter hatten keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Ritlecitinib-Exposition.

Jugendliche (≥ 12 bis < 18 Jahre)

Populationspharmakokinetische Analysen zeigten keinen klinisch relevanten Unterschied der Ritlecitinib-Exposition bei jugendlichen Patienten im Vergleich zu Erwachsenen.

Kinder (< 12 Jahre)

Die PK von Ritlecitinib bei Kindern unter einem Alter von 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] < 30 ml/min) lagen AUC_{24} und C_{max} um etwa 55 % bzw. 44 % höher als bei entsprechenden Teilnehmenden mit normaler Nierenfunktion. Dies wurde in einer populationspharmakokinetischen (popPK) Analyse bestätigt. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant eingestuft. Ritlecitinib wurde bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis < 90 ml/min) oder mittelschwerer (eGFR 30 bis < 60 ml/min) Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Aufgrund der Ergebnisse bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist ein klinisch signifikanter Anstieg der Ritlecitinib-Exposition bei diesen Patienten jedoch nicht zu erwarten. Die eGFR und die Klassifikation des Nierenfunktionsstatus der Teilnehmenden wurden anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) berechnet.

Auf Grundlage der obigen Überlegungen ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung nicht erforderlich. Ritlecitinib wurde bei Patienten mit ESRD oder nach Nierentransplantation nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde ein Anstieg der AUC_{24} von Ritlecitinib um 18,5 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion gemessen. Ritlecitinib wurde bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) nicht untersucht. Aufgrund der Ergebnisse bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist ein klinisch signifikanter Anstieg der Ritlecitinib-Exposition bei diesen Patienten jedoch nicht zu erwarten. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Ritlecitinib wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Verminderte Lymphozytenzahlen sowie eine verringerte lymphoide Zellularität von Organen und Geweben des Immunsystems und des hämatolymphopoetischen Systems wurden in präklinischen Toxizitätsstudien beobachtet und auf die pharmakologischen Eigenschaften (JAK3-/TEC-Hemmung) von Ritlecitinib zurückgeführt.

Die chronische Verabreichung von Ritlecitinib an Beagle-Hunde führte zum Auftreten einer axonalen Dystrophie bei systemischen Expositionen von mindestens dem 7,4-fachen der erwarteten Exposition bei Patienten, die mit 50 mg pro Tag behandelt werden (basierend auf der ungebundenen AUC_{24}). Die axonale Dystrophie steht vermutlich im Zusammenhang mit der Bindung an neuronale Off-Target-

Proteine. Es ist nicht bekannt, ob bei niedrigeren systemischen Expositionen bei Hunden eine axonale Dystrophie auftrat. Bei einer systemischen Exposition, die 33-mal höher war als die erwartete Exposition bei Patienten, die mit 50 mg pro Tag behandelt werden (basierend auf der ungebundenen AUC₂₄), war die axonale Dystrophie mit einem neurologischen Hörverlust verbunden. Zwar bildeten sich diese Befunde nach Beendigung der Ritlecitinib-Dosierung bei Hunden nachweislich zurück, aber bei chronischer Dosierung kann ein Risiko für Patienten nicht vollständig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Genotoxizität

Ritlecitinib war im bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test) nicht mutagen. Gemäß den Ergebnissen des *In-vivo*-Mikronukleustests an Rattenknochenmark ist Ritlecitinib bei Expositionen, die dem 130-fachen der MRHD basierend auf der ungebundenen AUC entsprachen, nicht aneugen oder klastogen.

Karzinogenität

In einer 6-monatigen Studie an Tg.ras H2-Mäusen, denen Ritlecitinib bei Expositionen verabreicht wurde, die dem 11-fachen der MRHD basierend auf der ungebundenen AUC entsprachen, wurden keine Hinweise auf eine Tumorigenität festgestellt. In einer 2-Jahres-Studie zur Karzinogenität bei Ratten wurde nach Verabreichung von Ritlecitinib bei Expositionen, die dem 29-fachen der MRHD auf Basis der ungebundenen AUC entsprachen, bei weiblichen Ratten eine höhere Inzidenz von gutartigen Thymomen und bei männlichen Ratten von gutartigen follikulären Schilddrüsenadenomen festgestellt. Bei dieser Ritlecitinib-Exposition kann eine höhere Inzidenz maligner Thymome bei weiblichen Ratten nicht ausgeschlossen werden. Bei Expositionen, die dem 6,3-fachen der MRHD auf Basis der ungebundenen AUC entsprachen, wurden keine Ritlecitinib-bedingten Thymome oder follikulären Schilddrüsenadenome beobachtet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei Expositionen, die dem 55-fachen der MRHD auf Basis der ungebundenen AUC entsprachen, wurden keine Auswirkungen von Ritlecitinib auf die Fertilität weiblicher Ratten festgestellt. Auswirkungen auf die Fertilität männlicher Ratten (höhere Präimplantationsverluste, die zu einer Verringerung der Implantationsstellen und einer entsprechend geringeren Wurfgröße bei unbehandelten Weibchen führten, die mit Ritlecitinib behandelten Männchen gepaart wurden) wurden bei einer Exposition in Höhe des 55-fachen der MRHD auf Basis der ungebundenen AUC beobachtet. Bei Expositionen, die dem 14-fachen der MRHD auf Basis der ungebundenen AUC entsprachen, wurden keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt. In der Fertilitätsstudie an Ratten wurden bei keiner Dosis Auswirkungen auf die Spermatogenese (Spermienzahl, Spermienproduktionsrate, Motilität und Morphologie) festgestellt.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung an trächtigen Ratten führte die orale Verabreichung von Ritlecitinib zwischen dem 6. und 17. Trächtigkeitstag bei Expositionen, die größer oder gleich dem 49-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD waren, zu fetalen Skelettfehlbildungen und -variationen sowie zu einem niedrigeren fetalen Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.3). Expositionen, die dem 16-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD entsprachen, hatten keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung.

In einer Studie zur embryofetalen Entwicklung an trächtigen Kaninchen führte die orale Verabreichung von Ritlecitinib zwischen dem 7. und 19. Trächtigkeitstag bei Expositionen, die dem 55-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD entsprachen, zu einem geringeren mittleren Körpergewicht der Feten und höheren Inzidenzen von viszeralen und Skelettfehlbildungen sowie Skelettvariationen (siehe Abschnitt 4.3). Expositionen, die dem 12-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD entsprachen, hatten keine Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte die orale Verabreichung von Ritlecitinib bei einer Exposition in Höhe des 41-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD ab dem 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Laktationstag zu einer Entwicklungstoxizität mit geringerer

postnataler Überlebensrate, geringerem Körpergewicht der Nachkommen und sekundären Entwicklungsverzögerungen (siehe Abschnitt 4.3). Weibliche Nachkommen der F1-Generation wiesen bei Expositionen, die dem 41-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD entsprachen, eine geringere mittlere Anzahl von Corpora lutea auf. Expositionen, die dem 14-fachen der ungebundenen AUC bei der MRHD entsprachen, hatten keine Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung.

In einer Studie zur Toxizität bei juvenilen Ratten führte die orale Verabreichung von Ritlecitinib ab dem 10. bis zum 60. postnatalen Tag (vergleichbar mit dem Alter eines Säuglings bis zum Jugendalter beim Menschen) nicht zu Auswirkungen auf das Nerven- oder Skelettsystem.

Laktation

Nach Verabreichung von Ritlecitinib an laktierende Ratten waren die Ritlecitinib-Konzentrationen in der Muttermilch im Zeitverlauf höher als diejenigen im Plasma. Das mittlere AUC-Verhältnis zwischen Muttermilch und Plasma betrug 2,2 (siehe Abschnitt 4.3).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Inhalt der Hartkapseln

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Glyceroldibehentat

Hülle der Hartkapseln

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Brillantblau FCF (E133)

Drucktinte

Schellack
Propylenglycol
Konzentrierte Ammoniak-Lösung
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (high-density polyethylene, HDPE) mit Kieselgel als Trockenmittel und Polypropylen-Verschluss mit 28 Hartkapseln.

OPA/Al/PVC/Al-Blisterpackung mit 10 Hartkapseln. Jede Packung enthält 30 oder 90 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15 September 2023

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
 - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Ritlecitinib in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und anderer Aspekte des Programms, abstimmen.

Ziel des Schulungsprogramms ist die Aufklärung über die Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit dem Arzneimittel, insbesondere in Bezug auf Infektionen (einschließlich Herpes zoster und schwerwiegende und opportunistische Infektionen), thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Arterienthrombose, MACE, maligne Erkrankungen, Neurotoxizität und embryofetale Toxizität nach Exposition *in utero*.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Ritlecitinib in Verkehr gebracht wird, allen medizinischen Fachkräften und Patienten/Betreuern, die Ritlecitinib voraussichtlich verordnen, ausgeben oder anwenden, das folgende Schulungsmaterial zugänglich gemacht bzw. zur Verfügung gestellt wird:

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte enthalten:

- Die Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
- Die Packungsbeilage
- Den Leitfaden für medizinisches Fachpersonal
- Den Patientenpass

Der Leitfaden für medizinisches Fachpersonal muss folgende Kernelemente enthalten:

- Formulierungen für Ärzte oder medizinisches Fachpersonal, um Patienten die Bedeutung des Patientenpasses aufzuzeigen
- *Potenzielle Infektionsrisiken (einschließlich Herpes zoster sowie schwerwiegende oder opportunistische Infektionen)*
 - Hinweis darauf, dass Litfulo nicht bei Patienten mit aktiven schwerwiegenden Infektionen angewendet werden darf.
 - Formulierungen zum Infektionsrisiko während der Behandlung mit Litfulo.
 - Empfehlung, dass bei der Verschreibung von Ritlecitinib Risikofaktoren für Infektionen berücksichtigt werden sollten, einschließlich Alter und Diabetes.
 - Angaben dazu, wie das Infektionsrisiko durch spezifische klinische Maßnahmen verringert werden kann (bei welchen Laborparametern die Behandlung mit Litfulo eingeleitet werden kann, TB-Screening und Screening auf Virushepatitis und vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Litfulo, wenn eine Infektion nicht auf eine geeignete Therapie anspricht, bis die Infektion abgeklungen ist).
 - Hinweis, dass die Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen während oder unmittelbar vor der Behandlung zu vermeiden ist, zusammen mit Beispielen für attenuierte Lebendimpfstoffe.
- *Potenzielles Risiko für thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Arterienthrombose*
 - Formulierungen zum Auftreten von Ereignissen im Sinne von venösen und arteriellen Thromboembolien, einschließlich MACE, die in Studien zu Litfulo beobachtet wurden.
 - Angaben zur Verringerung des potenziellen Risikos: Litfulo sollte bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Thromboembolie mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ein thromboembolisches Ereignis wird empfohlen, Litfulo abzusetzen und den Patienten umgehend erneut zu untersuchen. Risiken und Nutzen einer Behandlung sollten abgewogen werden, bevor die Behandlung mit Litfulo bei Patienten eingeleitet wird.
- *Potenzielles Risiko maligner Erkrankungen*
 - Formulierung zur Erläuterung, dass in Studien mit Litfulo maligne Erkrankungen, einschließlich nichtmelanozytärer Hautkrebs, aufgetreten sind.
 - Angaben zur Verringerung des potenziellen Risikos durch spezifische klinische Maßnahmen (Hinweis auf erforderliches Abwägen von Risiken und Nutzen einer Behandlung mit Litfulo vor Beginn der Behandlung bei Patienten mit bekannter maligner Erkrankung oder wenn in Betracht gezogen wird, die Behandlung mit Litfulo bei Patienten fortzusetzen, die eine maligne Erkrankung entwickeln, sowie Empfehlung regelmäßiger Hautuntersuchungen bei Patienten mit erhöhtem Hautkrebsrisiko).
- *Potenzielles Risiko für eine Neurotoxizität*
 - Formulierung zur Erläuterung, dass in Studien zur Toxizität bei chronischer Dosierung an Beagle-Hunden bei systemischen Expositionen von mindestens dem 7,4-fachen der

erwarteten Exposition bei Patienten, die mit 50 mg pro Tag behandelt werden, eine mit Ritlecitinib in Zusammenhang stehende axonale Dystrophie beobachtet wurde. Bei einer systemischen Exposition, die 33-mal höher war als die erwartete Exposition bei Patienten, die mit 50 mg pro Tag behandelt werden, war die axonale Dystrophie mit neurologischem Hörverlust verbunden. Zwar bildeten sich diese Befunde nach Absetzen der Ritlecitinib-Dosierung bei Hunden nachweislich wieder zurück, aber bei einer chronischen Dosierung kann ein Risiko für Patienten nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die verfügbaren klinischen Daten liefern keinen Hinweis auf Auswirkungen auf neurologische oder audiologische Endpunkte.

- Angaben zur Verringerung des Risikos für eine Neurotoxizität: Die Behandlung mit Litfulo sollte abgebrochen werden, wenn ungeklärte neurologische Symptome auftreten.
- *Mögliches Risiko einer embryofötalen Toxizität nach Exposition in utero*
 - Formulierung zum Vorliegen keiner oder begrenzter Daten zur Anwendung von Litfulo bei Schwangeren.
 - Angaben zur Verringerung des Expositionsrisikos während der Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter auf der Grundlage der folgenden Faktoren: Litfulo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und für einen Monat nach dem Ende der Behandlung mit Litfulo eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu informieren, wenn eine Schwangerschaft vermutet oder bestätigt wird.

Das Informationspaket für Patienten sollte enthalten:

- Die Packungsbeilage
- Den Patientenpass
- **Der Patientenpass** muss folgende Kernelemente enthalten:
 - Beschreibung von Litfulo (d. h. was es ist und wofür es angewendet wird).
 - Kontaktangaben des Verordners von Litfulo.
 - Hinweis, dass der Patientenpass zu jeder Zeit mitgeführt und Ärzten, die an der Behandlung des Patienten beteiligt sind, gezeigt werden muss (d. h. anderen Ärzten als dem Verordner von Litfulo, Ärzten in der Notaufnahme usw.).
 - Beschreibung von Anzeichen/Symptomen von Infektionen, die der Patient kennen muss, sodass er sich an seinen Arzt wenden kann:
 - Hinweis für Patienten und behandelnde Ärzte zum Risiko einer Impfung mit Lebendimpfstoffen, wenn diese unmittelbar vor und während der Behandlung mit Litfulo angewendet werden – mit Beispielen für Lebendimpfstoffe.
 - Hinweis auf das Krebsrisiko. In Bezug auf Hautkrebs die Aufforderung, den Arzt zu informieren, wenn sie ein neues Wachstum auf der Haut bemerken.
 - Beschreibung von Anzeichen/Symptomen thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Blutgerinnsel in den Venen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie) und Blutgerinnsel in einer Arterie (Arterienthrombose), im Herzen (Herzinfarkt), im Gehirn (Schlaganfall) oder im Auge (tiefgreifender Sehverlust auf einem Auge), die der Patient kennen muss, sodass er sich sofort an einen Arzt wenden kann.
 - Hinweis, dass die Behandlung mit Litfulo abgebrochen werden sollte, wenn ungeklärte neurologische Symptome auftreten.
 - Hinweis, dass es keine oder begrenzte Daten zur Anwendung von Litfulo bei Schwangeren gibt.
 - Hinweis, wie das Risiko einer Exposition während der Schwangerschaft für Frauen im gebärfähigen Alter mithilfe der folgenden Überlegungen reduziert werden kann:
 - Litfulo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sowohl während der Behandlung als auch einen Monat nach Beendigung der Behandlung mit Litfulo eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden sollten. Außerdem sollte Patientinnen geraten werden, umgehend ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie glauben, dass sie schwanger sein könnten, oder wenn eine Schwangerschaft bestätigt wird.

- Eine Erinnerung daran, dass Litfulo während der Schwangerschaft kontraindiziert ist und dass sie ihre Ärzte informieren müssen, wenn sie während der Einnahme von Litfulo schwanger werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON FÜR BLISTERPACKUNG FÜR 50 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Litfulo 50 mg Hartkapseln
Ritlecitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Ritlecitinibtosylat, entsprechend 50 mg Ritlecitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. (Für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln
90 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nicht zerteilen, zerdrücken oder kauen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/23/1755/002 30 Hartkapseln
EU/1/23/1755/003 90 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Litfulo 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FLASCHENETIKETT FÜR 50 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Litfulo 50 mg Hartkapseln
Ritlecitinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Ritlecitinibtosylat, entsprechend 50 mg Ritlecitinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat. (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten.)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Nicht zerteilen, zerdrücken oder kauen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht schlucken.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1755/001 28 Hartkapseln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Litfulo 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER FÜR 50 MG KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Litfulo 50 mg Hartkapseln
Ritlecitinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG (als Logo des MAH)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Litfulo 50 mg Hartkapseln Ritlecitinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Zusätzlich zu dieser Packungsbeilage erhalten Sie von Ihrem Arzt einen Patientenpass mit wichtigen Sicherheitsinformationen, die Sie kennen müssen. Führen Sie diesen Patientenpass bitte stets bei sich.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Litfulo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Litfulo beachten?
3. Wie ist Litfulo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Litfulo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Litfulo und wofür wird es angewendet?

Litfulo enthält den Wirkstoff Ritlecitinib. Litfulo wird zur Behandlung von schwerer Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren angewendet. Alopecia areata ist eine Erkrankung, bei der das körpereigene Immunsystem die Haarfollikel (Haarbalg) angreift und Entzündungen verursacht, die zum Verlust der Kopfbehaarung, Gesichtsbehaarung und anderer Körperbehaarung führen.

Litfulo wirkt, indem es die Aktivität von Enzymen hemmt, die als JAK3- und TEC-Kinasen bezeichnet werden und an der Entzündung der Haarfollikel beteiligt sind. Dadurch wird die Entzündung verringert, was bei Patienten mit Alopecia areata zum Nachwachsen der Haare führt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Litfulo beachten?

Litfulo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ritlecitinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie eine schwerwiegende aktive Infektion haben, einschließlich Tuberkulose,
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben,
- wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Empfängnisverhütung, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie vor und während der Behandlung mit Litfulo mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie

- eine Infektion haben (mögliche Anzeichen können Fieber, Schwitzen oder Schüttelfrost, Muskelschmerzen, Husten oder Kurzatmigkeit, Blut im Auswurf, Gewichtsverlust, Durchfall, Magenschmerzen, Brennen beim Wasserlassen, häufigeres Wasserlassen als gewöhnlich, starke Müdigkeit sein). Litfulo kann die Fähigkeit Ihres Körpers, Infektionen zu bekämpfen, vermindern und so eine bestehende Infektion verschlimmern oder die Wahrscheinlichkeit, dass Sie eine neue Infektion bekommen, erhöhen.
- Diabetes haben oder älter als 65 Jahre sind, denn Sie haben dann möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Infektionen.
- Tuberkulose haben oder hatten oder engen Kontakt zu einer Person mit Tuberkulose hatten oder wenn Sie in einer Region leben oder eine Region bereist haben, in der Tuberkulose sehr häufig ist. Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Litfulo und möglicherweise während der Behandlung erneut auf Tuberkulose testen.
- bereits einmal eine Herpes-Infektion hatten (z. B. Windpocken oder Gürtelrose), denn Litfulo kann eine solche Herpes-Erkrankung wieder aufflammen lassen. Verständigen Sie Ihren Arzt, falls Sie einen schmerzhaften Hautausschlag mit Bläschenbildung bekommen. Dies kann ein Anzeichen einer Gürtelrose sein.
- bereits einmal Hepatitis B oder Hepatitis C hatten. Ihr Arzt wird Sie vor Beginn der Behandlung mit Litfulo und möglicherweise während der Behandlung erneut auf Hepatitis testen.
- Krebs haben oder in der Vergangenheit eine Krebserkrankung hatten. Es ist nicht klar, ob Litfulo das Krebsrisiko erhöht, und Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob eine Behandlung mit dem Arzneimittel für Sie geeignet ist und ob während der Behandlung Vorsorgeuntersuchungen, einschließlich regelmäßiger Hautuntersuchungen, erforderlich sind.
- bereits einmal Blutgerinnsel in den Beinvenen (tiefe Venenthrombose) oder in der Lunge (Lungenembolie) hatten. Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie schmerzhaft geschwollene Beine, Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit bekommen, da dies Anzeichen für Blutgerinnsel in den Venen sein können.
- bereits einmal Blutgerinnsel in einer Arterie im Auge (Arterienverschluss der Netzhaut) oder im Herzen (Herzinfarkt) hatten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen akute Veränderungen des Sehvermögens (verschwommenes Sehen, teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens), Schmerzen in der Brust oder Kurzatmigkeit auftreten, da diese Veränderungen ein Zeichen für Blutgerinnsel in den Arterien sein können.
- kürzlich eine Impfung (Immunisierung) erhalten haben oder eine Impfung planen. Bestimmte Impfstoffe (Lebendimpfstoffe) werden während der Anwendung von Litfulo nicht empfohlen. Erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt, ob Ihre Impfungen auf dem neuesten Stand sind und ob Sie vor der Behandlung mit Litfulo zusätzliche Impfungen, einschließlich einer Impfung gegen Gürtelrose, benötigen.
- unerklärliche Symptome haben, die durch ein Problem mit dem Nervensystem verursacht werden, während Sie Litfulo einnehmen. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob die Behandlung abgebrochen werden sollte.

Zusätzliche Tests zur Überwachung

Ihr Arzt wird vor und etwa 4 Wochen nach dem Beginn der Behandlung mit Litfulo Bluttests durchführen, um zu untersuchen, ob bei Ihnen eine niedrige Anzahl der weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen vorliegt, und Ihre Behandlung gegebenenfalls anpassen.

Kinder

Dieses Arzneimittel ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren zugelassen, da die Sicherheit und der Nutzen von Litfulo in dieser Altersgruppe nicht erwiesen sind.

Einnahme von Litfulo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie vor der Einnahme von Litfulo Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie Arzneimittel zur Behandlung der folgenden Erkrankungen anwenden:

- Angstzustände oder Schlafstörungen (z. B. Midazolam)
- Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin)
- Gicht (z. B. Colchicin)
- Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation (z. B. Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus und Sirolimus)
- Migräne (z. B. Dihydroergotamin und Ergotamin)
- Schizophrenie und chronische Psychose (z. B. Pimozid)
- Asthma (z. B. Theophyllin)
- Muskelspasmen (z. B. Tizanidin)
- idiopathische pulmonale Fibrose (z. B. Pirfenidon)

Litfulo kann zu einer Erhöhung der Konzentration dieser Arzneimittel in Ihrem Blut führen.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Litfulo einnehmen.

Schwangerschaft, Empfängnisverhütung, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Empfängnisverhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen sollten während der Behandlung mit Litfulo und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis des Arzneimittels eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Ihr Arzt kann Sie über geeignete Methoden der Empfängnisverhütung beraten.

Schwangerschaft

Nehmen Sie Litfulo nicht ein, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Dieses Arzneimittel kann dem sich entwickelnden Baby schaden. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger werden oder vermuten, während der Behandlung schwanger geworden zu sein.

Stillzeit

Sie sollten Litfulo nicht einnehmen, während Sie stillen, weil nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übergeht oder sich auf das gestillte Baby auswirkt. Sie sollten gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie stillen oder Litfulo einnehmen werden.

Fortpflanzungsfähigkeit

Es ist nicht bekannt, ob Litfulo die Fortpflanzungsfähigkeit bei gebärfähigen Frauen oder zeugungsfähigen Männern verringert.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Litfulo hat keinen oder einen begrenzten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Litfulo enthält Lactose

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Litfulo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich zur Einnahme (über den Mund).

Sie sollten Ihre Kapsel im Ganzen mit Wasser schlucken. Die Kapsel darf vor dem Einnehmen nicht geöffnet, zerdrückt oder gekaut werden, da sich dadurch die Menge des Wirkstoffs, die in Ihren Körper gelangt, verändern könnte.

Sie können die Kapsel mit oder ohne eine Mahlzeit einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Litfulo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Litfulo eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Es könnten einige der Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten, die in Abschnitt 4 beschrieben werden.

Wenn Sie die Einnahme von Litfulo vergessen haben

- Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern, es sei denn, Ihre nächste Dosis ist in weniger als 8 Stunden fällig.
- Wenn weniger als 8 Stunden bis zur nächsten Einnahme verbleiben, lassen Sie die vergessene Dosis einfach aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie geplant ein.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Litfulo abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Litfulo nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie die Einnahme von Litfulo für kurze Zeit unterbrechen müssen (nicht mehr als 6 Wochen), besteht ein geringes Risiko, dass Sie Ihr Kopfhaar verlieren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt und nehmen Sie umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch, wenn Sie Anzeichen für die folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Gürtelrose (Herpes zoster), ein schmerzhafter Hautausschlag mit Blasen mit oder ohne Fieber
- Nesselsucht (Urtikaria), ein juckender Hautausschlag

Andere Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 Behandelten von 10 betreffen)

- Infektionen von Nase, Hals oder Luftröhre
- Durchfall
- Schwindelgefühl
- Akne
- Hautausschlag (außer Nesselausschlag und Gürtelrose)
- Entzündung (Schwellung) der Haarfollikel, die zu Juckreiz oder Schmerzen führen kann (Follikulitis)
- Anstieg eines Enzyms namens Kreatinphosphokinase, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Kreatinphosphokinase im Blut erhöht)

Gelegentlich (kann bis zu 1 Behandelten von 100 betreffen)

- geringe Zahl von Blutplättchen, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Blutplättchenzahl erniedrigt)
- geringe Zahl von weißen Blutkörperchen, nachgewiesen durch eine Blutuntersuchung (Lymphozytenzahl erniedrigt)
- Anstieg der Leberenzyme im Blut (ALT und AST erhöht)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Litfulo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Karton, der Flasche oder der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ oder „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Litfulo enthält

- Der Wirkstoff ist Ritlecitinib.
Jede Hartkapsel enthält Ritlecitinibtosylat, entsprechend 50 mg Ritlecitinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Inhalt der Hartkapseln: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Glyceroldibehenat (siehe Abschnitt 2 „Litfulo enthält Lactose-Monohydrat“)
Hülle der Hartkapseln: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Brillantblau FCF (E133)
Drucktinte: Schellack, Propylenglycol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Eisen(II,III)-oxid (E172), Kaliumhydroxid

Wie Litfulo aussieht und Inhalt der Packung

Litfulo 50 mg sind undurchsichtige Hartkapseln mit gelbem Kapselkörper und blauer Kapselkappe, Länge etwa 16 mm, Breite etwa 6 mm, Aufdruck auf dem Kapselkörper: „RCB 50“, Aufdruck auf der Kapselkappe: „Pfizer“, jeweils in schwarzer Farbe

Die Hartkapseln mit 50 mg sind in HDPE-Flaschen (Polyethylen hoher Dichte) mit Polypropylenverschluss, die 28 Hartkapseln enthalten, oder in OPA/Al/PVC/Al-Blistern mit 30 oder 90 Hartkapseln erhältlich. Die Flaschen enthalten Kieselgel als Trockenmittel zum Trockenhalten der Kapseln. Kieselgel-Trockenmittel nicht schlucken.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

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