

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Litfulo 50 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοςυλική ριτλεσιτινίμητη ισοδύναμη με 50 mg ριτλεσιτινίμητης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 21,27 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Αδιαφανή σκληρά καψάκια με κίτρινο σώμα και μπλε κάλυμμα, μήκους περίπου 16 mm και πλάτους 6 mm, στα οποία το σώμα φέρει τυπωμένη την ένδειξη «RCB 50» και το κάλυμμα φέρει τυπωμένη την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Litfulo ενδείκνυται για τη θεραπεία της σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη και η επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη διάγνωση και στη θεραπεία της γυροειδούς αλωπεκίας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg μία φορά την ημέρα.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη θεραπεία θα πρέπει να επανεκτιμώνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε ατομική βάση.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 36 εβδομάδες.

Πίνακας 1. Εργαστηριακές μετρήσεις και οδηγία παρακολούθησης

Εργαστηριακές μετρήσεις	Οδηγία παρακολούθησης	Ενέργεια
Αριθμός αιμοπεταλίων	Πριν από την έναρξη της θεραπείας, 4 εβδομάδες μετά την έναρξη και σύμφωνα με την τυπική αντιμετώπιση του ασθενούς από το σημείο αυτό και έπειτα.	Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Λεμφοκύτταρα		Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ALC είναι $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ και μπορεί να συνεχιστεί όταν ο ALC επανέλθει πάνω από αυτή την τιμή.

Σύντμηση: ALC = απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων

Εναρξη της θεραπείας

Η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει σοβαρή λοίμωξη ή ευκαιριακή λοίμωξη, η ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου ελεγχθεί η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδέχεται να χρειαστεί προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας για την αντιμετώπιση των παθολογικών τιμών των αιματολογικών εξετάσεων όπως περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Εάν απαιτείται προσωρινή διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος σημαντικής απώλειας των τριχών του τριχωτού της κεφαλής που έχουν αναγεννηθεί μετά από προσωρινή διακοπή της θεραπείας για λιγότερο από 6 εβδομάδες, είναι χαμηλός.

Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν οδηγία να πάρουν τη δόση όσο το δυνατόν συντομότερα, εκτός και εάν απομένουν λιγότερο από 8 ώρες έως την επόμενη δόση, οπότε ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παραλείφθηκε. Από το σημείο αυτό και έπειτα, η χορήγηση δόσης θα πρέπει να συνεχιστεί κανονικά την προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ριτλεσιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) ή σε ασθενείς με νεφρικά μοσχεύματα και επομένως δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) ή μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ριτλεσιτινίμη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε εφήβους ηλικίας 12 έως < 18 ετών.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Litfulo σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Το Litfulo πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να συνθλίβονται, να διαιρούνται ή να μασώνται, επειδή αυτές οι μέθοδοι χορήγησης δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή, σοβαρή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (TB) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).
- Κύηση και θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σοβαρές λοιμώξεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτλεσιτινίμη. Οι πιο συχνές σοβαρές λοιμώξεις ήταν η σκωληκοειδίτιδα, η λοίμωξη COVID-19 (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) και η σηψαιμία. Η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη δεν πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ενεργή, σοβαρή λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζονται σε ασθενείς:

- με χρόνια ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη
- οι οποίοι έχουν εκτεθεί σε φυματίωση (TB)
- με ιστορικό σοβαρής ή ευκαιριακής λοίμωξης
- οι οποίοι διαμένουν ή έχουν ταξιδέψει σε περιοχές όπου υπάρχει ενδημική φυματίωση ή μυκητιάσεις ή,
- με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοίμωξη

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση σημείων και συμπτωμάτων λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία με ριτλεσιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής αναπτύξει σοβαρή ή ευκαιριακή λοίμωξη. Ένας ασθενής που αναπτύσσει νέα λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να υποβάλλεται σε άμεσο και πλήρη διαγνωστικό έλεγχο κατάλληλο για ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, να ξεκινά κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία και να παρακολουθείται στενά. Εάν η ριτλεσιτινίμη διακοπεί προσωρινά, μπορεί να συνεχιστεί μόλις ελεγχθεί η λοίμωξη.

Καθώς η επίπτωση λοιμώξεων είναι υψηλότερη στους ηλικιωμένους και στον διαβητικό πληθυσμό γενικότερα, η θεραπεία ηλικιωμένων και ασθενών με διαβήτη πρέπει να γίνεται με προσοχή και να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή αναφορικά με την εμφάνιση λοιμώξεων.

Φυματίωση

Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για TB πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη. Η ριτλεσιτινίμη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή TB (βλ.

παράγραφο 4.3). Η θεραπεία κατά της TB θα πρέπει να αρχίζει πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη σε ασθενείς με νέα διάγνωση λανθάνουσας TB ή λανθάνουσας TB που δεν έχει αντιμετωπιστεί προηγουμένως. Ακόμη και σε ασθενείς με αρνητική εξέταση λανθάνουσας TB, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη σε εκείνους που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ελέγχου των ασθενών που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για TB κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη.

Επανενεργοποίηση ιών

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ιών, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων επανενεργοποίησης του ιού έρπητα (π.χ. έρπητα ζωστήρα) (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει έρπητα ζωστήρα, μπορεί να εξεταστεί η προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου υποχωρήσει το επεισόδιο.

Η εξέταση για ιογενή ηπατίτιδα θα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη. Οι ασθενείς με ενδείξεις λοίμωξης ηπατίτιδας Β ή C αποκλείστηκαν από τις μελέτες με τη ριτλεσιτινίμη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη συνιστάται παρακολούθηση για επανενεργοποίηση της ιογενούς ηπατίτιδας σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες. Εάν υπάρχουν ενδείξεις επανενεργοποίησης, θα πρέπει να γίνεται παραπομπή σε ηπατολόγο.

Κακοήθεια (συμπεριλαμβανομένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος)

Κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (ΜΜΚΔ) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτλεσιτινίμη.

Δεν είναι γνωστό εάν η επιλεκτική αναστολή της JAK3 μπορεί να σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες της αναστολής της Janus Kinase (JAK) που αφορούν κυρίως τις JAK1 και JAK2. Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη της τοφασιτινίμης (ενός άλλου αναστολέα της JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό κακοηθειών, ειδικότερα καρκίνου του πνεύμονα, λεμφώματος και ΜΜΚΔ, με την τοφασιτινίμη σε σύγκριση με τους αναστολείς του συντελεστή νέκρωσης του όγκου (TNF).

Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για την αξιολόγηση της δυνητικής σχέσης της έκθεσης στη ριτλεσιτινίμη και της εμφάνισης κακοηθειών. Μακροχρόνιες αξιολογήσεις της ασφάλειας βρίσκονται σε εξέλιξη. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη θεραπεία με ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια άλλη εκτός από επιτυχώς αντιμετωπισθέν ΜΜΚΔ ή καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.

Σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος συνιστάται η περιοδική εξέταση του δέρματος.

Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (ΜΑΚΣ), εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (ΕΒΦΘ) και πνευμονική εμβολή (ΠΕ)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής και αρτηριακής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων των ΜΑΚΣ, σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτλεσιτινίμη.

Δεν είναι γνωστό εάν η επιλεκτική αναστολή της JAK3 μπορεί να σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες της αναστολής της JAK που αφορούν κυρίως τις JAK1 και JAK2. Σε μια μεγάλη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη της τοφασιτινίμης (ενός άλλου αναστολέα της JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ΜΑΚΣ, οριζόμενων ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και δοσοεξαρτώμενο υψηλότερο ποσοστό φλεβικής θρομβοεμβολής

συμπεριλαμβανομένης ΕΒΦΘ και ΠΕ με την τοφασιτινίμη σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF.

Βρίσκονται σε εξέλιξη μακροχρόνιες αξιολογήσεις της ασφάλειας για τη ριτλεσιτινίμη. Η ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή. Σε ασθενείς με πιθανολογούμενο θρομβοεμβολικό συμβάν, συνιστάται η διακοπή της ριτλεσιτινίμης και η άμεση επανεκτίμηση. Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να εξετάζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας στους ασθενείς.

Νευρολογικά συμβάντα

Έχει παρατηρηθεί σχετιζόμενη με τη ριτλεσιτινίμη αξονική δυστροφία σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε σκύλους φυλής Beagle (βλ. παράγραφο 5.3). Η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεξήγητα νευρολογικά συμπτώματα.

Αιματολογικές διαταραχές

Η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σχετιζόταν με μείωση των λεμφοκυττάρων και των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη, θα πρέπει να διενεργούνται εξετάσεις ALC και αριθμού αιμοπεταλίων. Η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ ή αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^3/mm^3$. Μετά την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη, συνιστάται η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με βάση τις μη κανονικές τιμές του ALC και του αριθμού των αιμοπεταλίων (βλ. παράγραφο 4.2). Οι εξετάσεις ALC και αριθμού αιμοπεταλίων συνιστώνται στις 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ριτλεσιτινίμη και, στη συνέχεια σύμφωνα με την τυπική αντιμετώπιση του ασθενούς.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβολιασμό για τους ασθενείς που λαμβάνουν ριτλεσιτινίμη. Η χρήση εμβολίων με ζωντανούς, εξασθενημένους μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν από τη θεραπεία με ριτλεσιτινίμη. Πριν από την έναρξη της ριτλεσιτινίμης, συνιστάται να έχουν ολοκληρώσει οι ασθενείς όλους τους προβλεπόμενους εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένου του προφυλακτικού εμβολιασμού κατά του έρπητα ζωστήρα, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες εμβολιασμού.

Ηλικιωμένοι

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών. Η ηλικία φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για χαμηλότερο ALC σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δυνητική επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ριτλεσιτινίμης

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg ιτρακοναζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, αύξησε την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)_{inf} της ριτλεσιτινίμης κατά περίπου 15%. Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό και, κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση της ριτλεσιτινίμης με αναστολείς του CYP3A.

Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 600 mg ριφαμικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα των ενζύμων CYP, μείωσε την AUC_{inf} της ριτλεσιτινίμης κατά περίπου 44%. Αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό και, κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση της ριτλεσιτινίμης με επαγωγείς των ενζύμων CYP.

Δινητική επίδραση της ριτλεσιτινίμης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Πολλαπλές δόσεις ριτλεσιτινίμης 200 mg μία φορά την ημέρα αύξησαν την AUC_{inf} και την C_{max} της μιδαζολάμης, ενός υποστρώματος του CYP3A4, κατά περίπου 2,7 φορές και 1,8 φορές, αντίστοιχα. Η ριτλεσιτινίμη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A. Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της ριτλεσιτινίμης με υποστρώματα του CYP3A (π.χ. κινιδίνη, κυκλοσπορίνη, διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, πιμοζίδη) όπου οι μέτριες μεταβολές της συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι συστάσεις προσαρμογής της δόσης για το υπόστρωμα του CYP3A (π.χ. κολχικίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους).

Πολλαπλές δόσεις ριτλεσιτινίμης 200 mg μία φορά την ημέρα αύξησαν την AUC_{inf} και την C_{max} της καφεΐνης, ενός υποστρώματος του CYP1A2, κατά περίπου 2,7 φορές και 1,1 φορές, αντίστοιχα. Η ριτλεσιτινίμη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP1A2. Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της ριτλεσιτινίμης με άλλα υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. τιζανιδίνη) όπου οι μέτριες μεταβολές της συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι συστάσεις προσαρμογής της δόσης για το υπόστρωμα του CYP1A2 (π.χ. θεοφυλλίνη, πιρφενιδόνη).

Η συγχορήγηση μιας άπαξ δόσης ριτλεσιτινίμης 400 mg αύξησε την AUC_{inf} της σουματριπτάνης [ένα υπόστρωμα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)1] κατά περίπου 1,3 έως 1,5 φορές σε σχέση με τη δόση σουματριπτάνης όταν χορηγήθηκε μόνη της. Η αύξηση της έκθεσης στη σουματριπτάνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση της ριτλεσιτινίμης με υποστρώματα του OCT1 όπου οι μικρές μεταβολές της συγκέντρωσης μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ριτλεσιτινίμη δεν προκάλεσε κλινικά σημαντικές μεταβολές στις εκθέσεις των αντισυλληπτικών χορηγούμενων από το στόμα (π.χ. αιθινυλοιστραδιόλη ή λεβονοργεστρέλη), των υποστρωμάτων του CYP2B6 (π.χ. εφαιβιρένζη), των υποστρωμάτων του CYP2C (π.χ. τολβουταμίδη) ή των υποστρωμάτων του μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT)P1B1, της πρωτεΐνης αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP) και του OAT3 (π.χ. ροσουβαστατίνη).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διενεργηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η ριτλεσιτινίμη δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Litfulo.

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ριτλεσιτινίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ριτλεσιτινίμη ήταν τερατογόνος σε αρουραίους και κουνέλια σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Το Litfulo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν καταδείξει απέκκριση της ριτλεσιτινίμης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Litfulo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η επίδραση της ριτλεσιτινίμης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Δεν υπήρχαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρουραίων σε κλινικά σχετιζόμενες εκθέσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Litfulo δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι διάρροια (9,2%), ακμή (6,2%), λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (6,2%), κνίδωση (4,6%), εξάνθημα (3,8%), μόλυνση των θυλακίων (3,1%) και ζάλη (2,3%).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Συνολικά 1.630 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της γυροειδούς αλωπεκίας, αντιπροσωπεύοντας 2.303 ασθενο-έτη έκθεσης. Ενσωματώθηκαν τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (130 συμμετέχοντες που λάμβαναν 50 mg ημερησίως και 213 συμμετέχοντες που λάμβαναν εικονικό φάρμακο) για την αξιολόγηση της ασφάλειας της ριτλεσιτινίμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε διάρκεια έως και 24 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Στον Πίνακα 2 αναφέρονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της γυροειδούς αλωπεκίας, ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Έρπης ζωστήρας Μόλυνση των θυλακίων Λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη	
Γαστρεντερικές διαταραχές	Διάρροια	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ακμή Κνίδωση Εξάνθημα	
Διερευνήσεις	Αυξημένη Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων Αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης $> 3 \times \text{ULN}^a$

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές	Όχι συχνές
		Αυξημένη ασπαρτική Αμινοτρανσφεράση > 3 × ULN ^a

α. Περιλαμβάνει μεταβολές που ανιχνεύονται κατά τη διάρκεια της εργαστηριακής παρακολούθησης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδες, αναφέρθηκαν συνολικά λοιμώξεις στο 31% των ασθενών (80,35 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν εικονικό φάρμακο και στο 33% των ασθενών (74,53 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν ριτλεσιτινίμη 50 mg. Στη μελέτη AA-I, για διάστημα έως 48 εβδομάδες, αναφέρθηκαν συνολικά λοιμώξεις στο 51% των ασθενών (89,32 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση.

Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη, αναφέρθηκαν συνολικά λοιμώξεις στο 45,4% των ασθενών (50,02 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν σχετιζόμενη με τη λοίμωξη ανεπιθύμητη ενέργεια έρπητα ζωστήρα ήταν 1,5% στην ομάδα της ριτλεσιτινίμης 50 mg σε σύγκριση με 0 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Όλα τα συμβάντα έρπητα ζωστήρα ήταν μη σοβαρά. 1 ασθενής που έλαβε ριτλεσιτινίμη 200/50 mg (200 mg μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 50 mg μία φορά την ημέρα) παρουσίασε ένα συμβάν λοίμωξης από τον ιό ανεμοβλογιάς-ζωστήρα που πληρούσε τα κριτήρια ευκαιριακής λοίμωξης (έρπητα ζωστήρα πολλαπλών δερματοτομιών). Στη μελέτη AA-I, για διάστημα έως 48 εβδομάδες, το 2,3% των ασθενών (2,61 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση, ανέφεραν έρπητα ζωστήρα. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη, το ποσοστό του έρπητα ζωστήρα ήταν 1,10 ανά 100 ασθενο-έτη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδες, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ή ριτλεσιτινίμη 50 mg. Η αναλογία και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 200/50 mg ήταν 0,9% (2,66 ανά 100 ασθενείς-έτη). Στη μελέτη AA-I, για διάστημα έως και 48 εβδομάδες, αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις στο 0,8% των ασθενών (0,86 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη, η αναλογία και το ποσοστό σοβαρής λοίμωξης με δόση ριτλεσιτινίμης 50 mg ή μεγαλύτερη ήταν 0,8% (0,59 ανά 100 ασθενο-έτη).

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ευκαιριακές λοιμώξεις έρπητα ζωστήρα πολλαπλών δερματοτομιών αναφέρθηκαν σε 1 ασθενή (0,50 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβε θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 200/50 mg στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, σε κανέναν ασθενή στη μελέτη AA-I, για διάστημα έως και 48 εβδομάδες και σε 2 ασθενείς (0,09 ανά 100 ασθενο-έτη) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη. Οι περιπτώσεις ευκαιριακής λοίμωξης έρπητα ζωστήρα ήταν ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

Μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδων και στη μελέτη AA-I, για έως και 48 εβδομάδες, η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σχετιζόταν με μείωση του αριθμού των

λεμφοκυττάρων. Οι μέγιστες επιδράσεις στα λεμφοκύτταρα παρατηρήθηκαν εντός 4 εβδομάδων, μετά τις οποίες, με τη συνέχιση της θεραπείας ο αριθμός των λεμφοκυττάρων παρέμεινε σταθερός σε χαμηλότερα επίπεδα. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη, επιβεβαιωμένος ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ παρουσιάστηκε σε 2 συμμετέχοντες ($< 0,1\%$) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg.

Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδων και στη μελέτη AA-I, για έως και 48 εβδομάδες, η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σχετιζόταν με μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Οι μέγιστες επιδράσεις στα αιμοπετάλια παρατηρήθηκαν εντός 4 εβδομάδων, μετά τις οποίες, με τη συνέχιση της θεραπείας ο αριθμός των αιμοπεταλίων παρέμεινε σταθερός σε χαμηλότερα επίπεδα. Μεταξύ όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη στην ολοκληρωμένη ανάλυση ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας μελέτης και μιας μελέτης στη λεύκη, 1 ασθενής ($< 0,1\%$) που έλαβε θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σε δόση 50 mg ή μεγαλύτερη είχε επιβεβαιωμένο αριθμό αιμοπεταλίων $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Αυξήσεις της φωσφοκινάσης κρεατίνης (CPK)

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδων, αναφέρθηκαν συμβάντα αυξημένης CPK αίματος σε 2 ασθενείς (1,5%) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg. Στη μελέτη AA-I, για έως 48 εβδομάδες, συμβάντα αυξημένης CPK αίματος αναφέρθηκαν στο 3,8% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση. Αυξήσεις της CPK >5 φορές το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN) αναφέρθηκαν σε 2 (0,9%) ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και σε 5 (3,9%) ασθενείς που έλαβαν ριτλεσιτινίμη 50 mg. Στη μελέτη AA-I, για διάστημα έως 48 εβδομάδες, αναφέρθηκαν αυξήσεις της CPK $>5x$ ULN στο 6,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή μεγαλύτερη δόση. Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν παροδικές και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή.

Αυξημένες τρανσαμινάσες

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, για διάστημα έως και 24 εβδομάδων, αναφέρθηκαν συμβάντα αύξησης των τιμών ALT και AST ($>3 \times \text{ULN}$) σε 3 ασθενείς (0,9%) και σε 2 ασθενείς (0,6%) που έλαβαν θεραπεία με ριτλεσιτινίμη 50 mg ή υψηλότερη δόση, αντίστοιχα. Οι περισσότερες αυξήσεις ήταν παροδικές και καμία δεν οδήγησε σε διακοπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά 181 έφηβοι (ηλικίας 12 έως < 18 ετών) εγγράφηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες της ριτλεσιτινίμης για γυροειδή αλωπεκία.

Το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό του πληθυσμού ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η ριτλεσιτινίμη χορηγήθηκε σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε άπαξ δόση από στόματος έως 800 mg και σε πολλαπλές δόσεις από στόματος των 400 mg ημερησίως επί 14 ημέρες. Δεν εντοπίστηκαν συγκεκριμένες τοξικότητες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο

4.8). Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με ριτλεσιτινίμη. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική.

Δεδομένα φαρμακοκινητικής (ΦΚ) σε άπαξ δόση από στόματος έως και 800 mg σε υγιείς ενήλικες εθελοντές υποδεικνύουν ότι περισσότερο από 90% της χορηγούμενης δόσης αναμένεται να απομακρυνθεί εντός 48 ωρών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς κινάσης Janus (JAK), κωδικός ATC: L04AF08

Μηχανισμός δράσης

Η ριτλεσιτινίμη αναστέλλει μη αναστρέψιμα και επιλεκτικά την κινάση Janus (JAK) 3 και την κινάση της τυροσίνης που εκφράζεται στην οικογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HKK) αποκλείοντας τη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στο περιβάλλον του κυττάρου, η ριτλεσιτινίμη αναστέλλει ειδικά τη σηματοδότηση των γ-κοινών κυτταροκινών (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 και IL-21) μέσω των εξαρτώμενων από την JAK3 υποδοχέων της κοινής-γ αλυσίδας. Επιπλέον, η ριτλεσιτινίμη αναστέλλει την οικογένεια των κινασών του HKK, με αποτέλεσμα τη μείωση της κυτταρολυτικής δραστηριότητας των κυττάρων NK και των CD8+ T κυττάρων.

Οι οδοί σηματοδότησης που επάγονται από τις κινάσες της οικογένειας JAK3 και HKK εμπλέκονται και οι δύο στην παθογένεια της γυροειδούς αλωπεκίας, αν και η πλήρης παθοφυσιολογία δεν είναι ακόμη κατανοητή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Υποομάδες λεμφοκυττάρων

Σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία, η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη σχετίζονταν με δοσοεξαρτώμενες πρώιμες μειώσεις των απόλυτων επιπέδων λεμφοκυττάρων, των T λεμφοκυττάρων (CD3) και των υποομάδων T λεμφοκυττάρων (CD4 και CD8). Μετά από την αρχική μείωση, τα επίπεδα επανήλθαν μερικώς και παρέμειναν σταθερά έως τις 48 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στα B λεμφοκύτταρα (CD19) σε καμία ομάδα θεραπείας. Υπήρχε μια δοσοεξαρτώμενη πρώιμη μείωση των κυττάρων NK (CD16/56), τα οποία παρέμειναν σταθερά στο χαμηλότερο επίπεδο μέχρι την εβδομάδα 48.

Ανοσοσφαιρίνες

Σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία, η θεραπεία με ριτλεσιτινίμη δεν σχετίζονταν με κλινικά σημαντικές αλλαγές στις ανοσοσφαιρίνες (Ig)G, IgM ή IgA έως την εβδομάδα 48, γεγονός που υποδηλώνει έλλειψη συστηματικής χυμικής ανοσοκαταστολής.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριτλεσιτινίμης αξιολογήθηκε σε μια κύρια, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (μελέτη AA-I) σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία ηλικίας 12 ετών και άνω με απώλεια τριχών $\geq 50\%$ του τριχωτού της κεφαλής, συμπεριλαμβανομένης της ολικής αλωπεκίας και της γενικευμένης αλωπεκίας. Σε αυτήν τη μελέτη αξιολογήθηκε επίσης η σχέση δόσης-απόκρισης της ριτλεσιτινίμης. Η περίοδος θεραπείας της μελέτης περιλάμβανε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 24 εβδομάδων και μια περίοδο παράτασης 24 εβδομάδων. Η μελέτη AA-I αξιολόγησε συνολικά 718 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα ακόλουθα θεραπευτικά σχήματα επί 48 εβδομάδες: 1) 200 mg μία φορά την ημέρα επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 50 mg μία φορά την ημέρα επί 44 εβδομάδες, 2)

200 mg μία φορά την ημέρα επί 4 εβδομάδες και στη συνέχεια 30 mg μία φορά την ημέρα επί 44 εβδομάδες, 3) 50 mg μία φορά την ημέρα επί 48 εβδομάδες, 4) 30 mg μία φορά την ημέρα επί 48 εβδομάδες, 5) 10 mg μία φορά την ημέρα επί 48 εβδομάδες, 6) εικονικό φάρμακο επί 24 εβδομάδες και στη συνέχεια 200 mg μία φορά την ημέρα επί 4 εβδομάδες και 50 mg μία φορά την ημέρα επί 20 εβδομάδες ή, 7) εικονικό φάρμακο επί 24 εβδομάδες και στη συνέχεια 50 mg επί 24 εβδομάδες.

Η μελέτη αυτή αξιολόγησε ως κύριο καταληκτικό σημείο το ποσοστό των ατόμων που πέτυχαν βαθμολογία στο SALT (Severity of Alopecia Tool, Εργαλείο Σοβαρότητας Αλωπεκίας) ≤ 10 (κάλυψη με τρίχες σε ≥ 90 του τριχωτού της κεφαλής) την Εβδομάδα 24. Επιπλέον, η μελέτη αυτή αξιολόγησε ως βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη συνολική εντύπωση του ασθενούς για την αλλαγή (PGI-C) την Εβδομάδα 24 και επίσης αξιολόγησε ως δευτερεύουσες εκβάσεις τη βαθμολογία SALT ≤ 20 (κάλυψη με τρίχες σε $\geq 80\%$ του τριχωτού της κεφαλής) την Εβδομάδα 24 και βελτιώσεις στην επανέκφυση των φρυδιών ή/και των βλεφαρίδων κατά την Εβδομάδα 24.

Αρχικά χαρακτηριστικά

Άνδρες ή γυναίκες ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω, αξιολογήθηκαν στη μελέτη AA-I. Όλοι οι ασθενείς είχαν γυροειδή αλωπεκία με απώλεια τριχών σε $\geq 50\%$ του τριχωτού της κεφαλής [βαθμολογία SALT (Εργαλείο Σοβαρότητας Αλωπεκίας) ≥ 50] χωρίς ενδείξεις αναγέννησης των τελικών τριχών εντός των προηγούμενων 6 μηνών και με το τρέχον επεισόδιο απώλειας τριχών στο τριχωτό της κεφαλής διάρκειας ≤ 10 έτη και χωρίς άλλη γνωστή αιτία τριχόπτωσης (π.χ. ανδρογενετική αλωπεκία).

Σε όλες τις ομάδες θεραπείας, το 62,1% ήταν γυναίκες, το 68,0% ήταν Λευκοί, το 25,9% ήταν Ασιάτες και το 3,8% ήταν Μαύροι ή Αφροαμερικανοί. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 33,7 έτη και η πλειονότητα (85,4%) ήταν ενήλικες (≥ 18 ετών). Συμμετείχαν συνολικά 105 (14,6%) ασθενείς ηλικίας 12 έως < 18 ετών και 20 (2,8%) ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Η μέση (SD) απόλυτη βαθμολογία SALT κατά την έναρξη κυμάνθηκε από 88,3 (16,87) έως 93,0 (11,50) στις ομάδες θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών χωρίς ολική αλωπεκία/γενικευμένη αλωπεκία κατά την έναρξη, η μέση βαθμολογία SALT κυμάνθηκε από 78,3 έως 87,0. Η πλειονότητα των ασθενών είχε μη φυσιολογικά φρύδια (83,0%) και βλεφαρίδες (74,7%) κατά την έναρξη σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Η διάμεση διάρκεια από τη διάγνωση της γυροειδούς αλωπεκίας ήταν 6,9 έτη και η διάμεση διάρκεια του τρέχοντος επεισοδίου γυροειδούς αλωπεκίας ήταν 2,5 έτη. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση την κατάσταση της ολικής αλωπεκίας/γενικευμένης αλωπεκίας, με το 46% των ασθενών να ταξινομείται ως ολική αλωπεκία/γενικευμένη αλωπεκία με βάση αρχική βαθμολογία SALT 100.

Κλινική ανταπόκριση

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν SALT ≤ 10 με τη ριτλεσιτινίμη 50 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 24 (Πίνακας 3). Κατά την εβδομάδα 48, το ποσοστό επίτευξης SALT ≤ 10 για τη ριτλεσιτινίμη 50 mg αυξήθηκε περαιτέρω (Εικόνα 1).

Ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε ανταπόκριση κατά τη συνολική εντύπωση του ασθενούς για την αλλαγή (PGI-C) με τη ριτλεσιτινίμη 50 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 (Πίνακας 3), ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης συνέχισαν να αυξάνονται έως την Εβδομάδα 48 (Εικόνα 1).

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχαν SALT ≤ 20 με τη ριτλεσιτινίμη 50 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την Εβδομάδα 24 (Πίνακας 3). Το ποσοστό επίτευξης SALT ≤ 20 αυξήθηκε περαιτέρω κατά την Εβδομάδα 48.

Βελτιώσεις στην αναγέννηση των φρυδιών ή/και των βλεφαρίδων παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 24 (Πίνακας 3) με τη ριτλεσιτινίμη 50 mg μεταξύ των ασθενών με μη φυσιολογικά φρύδια ή/και βλεφαρίδες κατά την έναρξη, ενώ περαιτέρω αυξήσεις παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 48.

Οι επιδράσεις της θεραπείας την Εβδομάδα 24 σε υποομάδες (ηλικία, φύλο, φυλή, περιοχή, βάρος, διάρκεια της νόσου από τη διάγνωση, διάρκεια του τρέχοντος επεισοδίου, προηγούμενη φαρμακευτική θεραπεία) ήταν σύμφωνες με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Οι επιδράσεις της θεραπείας την Εβδομάδα 24 στην υποομάδα με ολική αλωπεκία/γενικευμένη αλωπεκία ήταν μικρότερες σε σύγκριση με την υποομάδα χωρίς ολική αλωπεκία/γενικευμένη αλωπεκία. Οι επιδράσεις της θεραπείας την Εβδομάδα 24 σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών ήταν σύμφωνες με τα αποτελέσματα στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

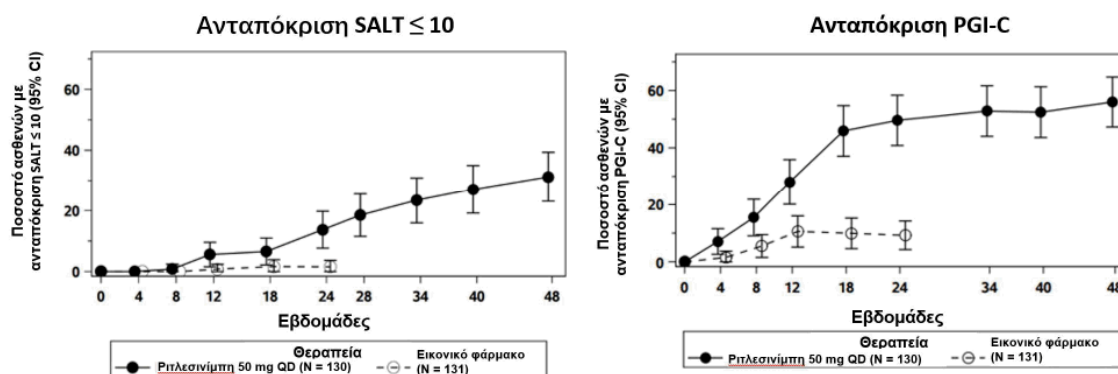
Πίνακας 3. Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη ριτλεσιτινίμη την Εβδομάδα 24

Καταληκτικό σημείο	Ριτλεσιτινίμη 50 mg μία φορά την ημέρα (N = 130) % ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση	Εικονικό φάρμακο (N = 131) % ατόμων που παρουσίασαν ανταπόκριση	Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (95% CI)
SALT $\leq 10^{a,\beta}$	13,4	1,5	11,9 (5,4, 18,3)
Ανταπόκριση κατά PGI-C $^{\beta,\gamma}$	49,2	9,2	40,0 (28,9, 51,1)
SALT $\leq 20^{\delta,\epsilon}$	23,0	1,6	21,4 (13,4, 29,5)
Ανταπόκριση κατά EBA $^{\sigma\tau}$	29,0	4,7	24,3 (14,8, 34,5)
Ανταπόκριση κατά ELA $^{\zeta}$	28,9	5,2	23,7 (13,6, 34,5)

Συντμήσεις: EBA = αξιολόγηση φρυδιών, ELA = αξιολόγηση βλεφαρίδων, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = συνολικός αριθμός ασθενών, PGI-C = συνολική εντύπωση του ασθενούς για την αλλαγή, SALT = Εργαλείο Σοβαρότητας Αλωπεκίας

- α. Τα άτομα που πέτυχαν SALT ≤ 10 ήταν ασθενείς με απώλεια τριχών σε $\leq 10\%$ του τριχωτού της κεφαλής. Οι βαθμολογίες SALT κυμαίνονταν από 0 έως 100, όπου 0 = καμία απώλεια τριχών τριχωτού κεφαλής και 100 = συνολική απώλεια τριχών τριχωτού κεφαλής.
- β. Στατιστικά σημαντικό με προσαρμογή για πολλαπλότητα.
- γ. Τα άτομα που παρουσίασαν ανταπόκριση στο PGI-C ήταν ασθενείς με βαθμολογία «μέτρια βελτίωση» ή «μεγάλη βελτίωση» με βάση μια 7-βάθμια κλίμακα από «μεγάλη βελτίωση» έως «μεγάλη επιδείνωση».
- δ. Τα άτομα που πέτυχαν SALT ≤ 20 ήταν ασθενείς με απώλεια τριχών σε $\leq 20\%$ του τριχωτού της κεφαλής. Οι βαθμολογίες SALT κυμαίνονταν από 0 έως 100, όπου 0 = καμία απώλεια τριχών τριχωτού κεφαλής και 100 = συνολική απώλεια τριχών τριχωτού κεφαλής.
- ε. Στατιστικά σημαντικό.
- στ. Η ανταπόκριση κατά EBA ορίζεται ως βελτίωση τουλάχιστον κατά 2 βαθμούς από την αρχική τιμή ή ως φυσιολογική βαθμολογία EBA σε κλίμακα 4 βαθμών σε ασθενείς με μη φυσιολογικά φρύδια κατά την έναρξη.
- ζ. Η ανταπόκριση κατά ELA ορίζεται ως βελτίωση τουλάχιστον κατά 2 βαθμούς από την αρχική τιμή ή ως φυσιολογική βαθμολογία ELA σε κλίμακα 4 βαθμών σε ασθενείς με μη φυσιολογικές βλεφαρίδες κατά την έναρξη.

Εικόνα 1. Ανταπόκριση SALT ≤ 10 και PGI-C έως την Εβδομάδα 48



Συντμήσεις: CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = συνολικός αριθμός ασθενών, PGI-C = συνολική εντύπωση του ασθενούς για την αλλαγή, QD = μία φορά την ημέρα, SALT = Εργαλείο Σοβαρότητας Αλωπεκίας

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ριτλεσιτινίμη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της γυροειδούς αλωπεκίας (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ριτλεσιτινίμης είναι περίπου 64%. Με βάση την από στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση της επισημασμένης δραστικής ουσίας, η σχετική ανάκτηση στα ούρα των χορηγούμενων (από στόματος/ενδοφλέβια) επισημασμένων ενώσεων ήταν περίπου 89%, υποδεικνύοντας υψηλό ποσοστό απορρόφησης (f_a). Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκταση της απορρόφησης της ριτλεσιτινίμης, καθώς ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά μείωσε την C_{max} της ριτλεσιτινίμης κατά ~32% και αύξησε την AUC_{inf} κατά ~11%. Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η ριτλεσιτινίμη χορηγούνταν ανεξάρτητα με τη λήψη γεύματος (βλ. παράγραφο 4.2).

In vitro, η ριτλεσιτινίμη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της BCRP. Ωστόσο, καθώς η ριτλεσιτινίμη έχει υψηλό κλάσμα απορρόφησης (f_a) με αύξηση τόσο της C_{max} όσο και της AUC με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (εύρος άπαξ δόσης 20 – 200 mg), η P-gp και η BCRP δεν αναμένεται να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην απορρόφηση της ριτλεσιτινίμης.

Κατανομή

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της ριτλεσιτινίμης είναι περίπου 74 L. Περίπου το 14% της κυκλοφορούσας ριτλεσιτινίμης είναι δεσμευμένη στις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως στην αλβουμίνη. Ο λόγος κατανομής της ριτλεσιτινίμης στο αίμα/πλάσμα είναι 1,62. Η ριτλεσιτινίμη είναι ένας ομοιοπολικός αναστολέας που έχει αποδειχθεί ότι δεσμεύεται σε πρωτεΐνες εκτός στόχου, όπως οι MAP2K7, DOCK10, αλβουμίνη, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 και UGT1A4, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να έχουν κλινική σημασία στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων (βλ. παράγραφο 4.5).

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός της ριτλεσιτινίμης διαμεσολαβείται από πολλαπλές ισομορφές της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης (GST: GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 του κυτταροπλάσματος και πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεμβράνη των μικροσωμάτων, οι οποίες εμπλέκονται στον μεταβολισμό των εικοσανοειδών και της γλουταθειόνης [MAPEG]1/2/3) και τα ένζυμα CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 και CYP2C9), χωρίς κάποια μεμονωμένη οδό κάθαρσης να συνεισφέρει περισσότερο από 25%. Κατά συνέπεια, τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν μια εκλεκτική μεταβολική οδό είναι απίθανο να επηρεάσουν τις συστηματικές εκθέσεις της ριτλεσιτινίμης. Οι ειδικοί αναστολείς των μεταφορέων είναι απίθανο να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντικές αλλαγές στη βιοδιαθεσιμότητα της ριτλεσιτινίμης.

Σε μια μελέτη με ραδιοσημασμένες ενώσεις σε ανθρώπους, η ριτλεσιτινίμη ήταν το επικρατέστερο είδος στην κυκλοφορία (30,4% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας) μετά την από στόματος χορήγηση, με κύριο μεταβολίτη τον συζευγμένο με κυστεΐνη M2 (16,5%), ο οποίος είναι φαρμακολογικά ανενεργός.

Αποβολή

Η ριτλεσιτινίμη απεκκρίνεται κυρίως με μεταβολικούς μηχανισμούς αποβολής, όπου περίπου το 4% της δόσης απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητη δραστική ουσία. Περίπου το 66% της δόσης της ραδιοσημασμένης ριτλεσιτινίμης απεκκρίνεται στα ούρα και το 20% στα κόπρανα. Μετά την από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων, η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε περίπου την Ημέρα 4 λόγω μη σταθερής ΦΚ. Οι παράμετροι ΦΚ σε σταθερή κατάσταση AUC_{tau} και C_{max} φάνηκε να αυξάνονται κατά τρόπο περίπου δοσοεξαρτώμενο έως τα 200 mg με το μέσο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής να κυμαίνεται από 1,3 έως 2,3 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σωματικό βάρος, φύλο, γονότυπος, φυλή και ηλικία

Το σωματικό βάρος, το φύλο, ο γονότυπος GST P1, M1 και T1, η φυλή και η ηλικία δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση της ριτλεσιτινίμης.

Έφηβοι (≥ 12 έως < 18 ετών)

Με βάση την ανάλυση ΦΚ του πληθυσμού, δεν υπήρξε κλινικά σημαντική διαφορά στις εκθέσεις της ριτλεσιτινίμης στους έφηβους ασθενείς σε σύγκριση με τους ενήλικες ασθενείς.

Παιδιά (< 12 ετών)

Η ΦΚ της ριτλεσιτινίμης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η AUC_{24} και η C_{max} σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] < 30 ml/min) ήταν περίπου 55% και 44% υψηλότερα αντίστοιχα, σε σύγκριση με αντίστοιχους συμμετέχοντες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτό επιβεβαιώθηκε από ανάλυση ΦΚ πληθυσμού. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Η ριτλεσιτινίμη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως < 90 ml/min) ή μέτρια (eGFR 30 έως < 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα που ελήφθησαν σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στη ριτλεσιτινίμη σε αυτούς τους ασθενείς. Ο eGFR και η ταξινόμηση της κατάστασης της νεφρικής λειτουργίας των συμμετεχόντων έγινε με τη χρήση του τύπου τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Με βάση τις παραπάνω εκτιμήσεις, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η ριτλεσιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) ή σε ασθενείς με νεφρικά μοσχεύματα (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία είχαν αύξηση του AUC₂₄ της ριτλεσιτινίμης κατά 18,5% σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η ριτλεσιτινίμη δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα που ελήφθησαν σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αύξηση της έκθεσης στη ριτλεσιτινίμη σε αυτούς τους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η ριτλεσιτινίμη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Σε μη κλινικές δοκιμές τοξικότητας παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί λεμφοκυττάρων και μειωμένη λεμφοειδική κυτταροβρίθεια οργάνων και ιστών του ανοσοποιητικού και αιμολεμφοποιητικού συστήματος, τα οποία αποδόθηκαν στις φαρμακολογικές ιδιότητες της ριτλεσιτινίμης (αναστολή JAK3/TEC).

Η χρόνια χορήγηση της ριτλεσιτινίμης σε σκύλους φυλής Beagle οδήγησε στην εμφάνιση αξονικής δυστροφίας σε συστηματικές εκθέσεις τουλάχιστον 7,4 φορές της αναμενόμενης έκθεσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 50 mg ημερησίως (με βάση τη μη δεσμευμένη AUC₂₄). Η αξονική δυστροφία σχετίζεται πιθανώς με τη σύνδεση σε νευρωνικές πρωτεΐνες εκτός στόχου. Δεν είναι γνωστό εάν η αξονική δυστροφία εμφανίστηκε σε σκύλους σε χαμηλότερες συστηματικές εκθέσεις. Σε συστηματική έκθεση που ήταν 33 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη έκθεση σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 50 mg ημερησίως (με βάση τη μη δεσμευμένη AUC₂₄), η αξονική δυστροφία συσχετίστηκε με νευρολογική απώλεια ακοής. Παρότι τα ευρήματα αυτά αποδείχθηκε ότι αντιστράφηκαν μετά τη διακοπή της χορήγησης της δόσης της ριτλεσιτινίμης σε σκύλους, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο κίνδυνος για τους ασθενείς σε χρόνια δοσολογικό σχήμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Γονοτοξικότητα

Η ριτλεσιτινίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στη δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογόνου δράσης (προσδιορισμός Ames). Η ριτλεσιτινίμη δεν είναι ανευγονική ή κλαστογόνος σε εκθέσεις ίσες με 130 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας σύμφωνα με τα αποτελέσματα της *in vivo* δοκιμής μικροπυρήνων μυελού των οστών αρουραίου.

Καρκινογένεση

Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις ογκογένεσης σε ποντικούς Tg.ras H2 ηλικίας 6 μηνών στους οποίους χορηγήθηκε ριτλεσιτινίμη σε εκθέσεις ίσες με 11 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καλοήθων θυμωμάτων σε θηλυκούς αρουραίους και καλοήθων θυλακιδωδών αδενωμάτων του θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους μετά τη χορήγηση ριτλεσιτινίμης σε εκθέσεις ίσες με 29 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας. Σε αυτή την έκθεση στη ριτλεσιτινίμη, δεν μπορεί να αποκλειστεί υψηλότερη επίπτωση κακοήθων θυμωμάτων στους θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν θυμώματα ή θυλακιοειδή αδενώματα του θυρεοειδούς που σχετίζονται με τη ριτλεσιτινίμη σε εκθέσεις ίσες με 6,3 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Η ριτλεσιτινίμη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των θηλυκών αρουραίων σε εκθέσεις ίσες με 55 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας. Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (μεγαλύτερη απώλεια πριν την εμφύτευση με αποτέλεσμα

μικρότερο αριθμό θέσεων εμφύτευσης και αντίστοιχα μικρότερο αριθμό νεογνών σε θηλυκά που δεν είχαν λάβει θεραπεία και τα οποία ζευγάρωσαν με αρσενικά που έλαβαν δόση ριτλεσιτινίμπης) σε έκθεση ίση με 55 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών σε εκθέσεις ίσες με 14 φορές την MRHD με βάση το AUC μη δεσμευμένης ουσίας. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη σπερματογένεση (αριθμός σπερματοζωαρίων, ρυθμός παραγωγής σπερματοζωαρίων, κινητικότητα και μορφολογία) σε οποιαδήποτε δόση στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυους αρουραίους, η από στόματος χορήγηση ριτλεσιτινίμπης από τις ημέρες κύησης 6 έως 17 οδήγησε σε σκελετικές δυσπλασίες και παραλλαγές του εμβρύου και σε χαμηλότερο σωματικό βάρος του εμβρύου σε εκθέσεις μεγαλύτερες ή ίσες με 49 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε εκθέσεις ίσες με 16 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια, η από στόματος χορήγηση ριτλεσιτινίμπης από τις ημέρες κύησης 7 έως 19 οδήγησε σε χαμηλότερο μέσο σωματικό βάρος του εμβρύου και σε υψηλότερες συχνότητες εμφάνισης δυσπλασιών των σπλάγχχνων, σκελετικών δυσπλασιών και σκελετικών παραλλαγών σε εκθέσεις ίσες ή έως 55 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη σε εκθέσεις ίσες με 12 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD.

Σε μια μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η από στόματος χορήγηση ριτλεσιτινίμπης από την 6η ημέρα κύησης έως την 20η ημέρα γαλουχίας προκάλεσε τοξικότητα στην αναπαραγωγή που περιλάμβανε χαμηλότερη μεταγεννητική επιβίωση, χαμηλότερο σωματικό βάρος των απογόνων και δευτερογενείς καθυστερημένες αναπτύξεις σε έκθεση ίση με 41 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD (βλ. παράγραφο 4.3). Τα εκτρεφόμενα θηλυκά στη γενιά F1 παρουσίασαν χαμηλότερο μέσο αριθμό ωχρών σωματίων σε εκθέσεις ίσες με 41 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη σε εκθέσεις ίσες με 14 φορές το AUC μη δεσμευμένης ουσίας στη MRHD.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η από στόματος χορήγηση ριτλεσιτινίμπης από τη 10η έως την 60η ημέρα μετά τη γέννηση (συγκρίσιμη με τη βρεφική έως εφηβική ηλικία σε ανθρώπους) δεν συσχετίστηκε με επιδράσεις στο νευρικό ή σκελετικό σύστημα.

Γαλουχία

Μετά τη χορήγηση της ριτλεσιτινίμπης σε αρουραίους που θηλάζουν, οι συγκεντρώσεις της ριτλεσιτινίμπης στο γάλα με την πάροδο του χρόνου ήταν υψηλότερες από εκείνες στο πλάσμα, όπου ο μέσος λόγος AUC του γάλακτος προς το πλάσμα προσδιορίστηκε ότι ήταν 2,2 (βλ. παράγραφο 4.3).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Κροσποβιδόνη
Γλυκερόλη διβεχενική

Κέλυφος σκληρού καψακίου

Υπρομελλόζη (E464)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Κυανό FCF (E133)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας
Προπυλενογλυκόλη
Συμπυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας
Σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172)
Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με αποξηραντικό γέλης οξειδίου του πυριτίου και πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχει 28 σκληρά καψάκια.

Κυψέλες από OPA/Al/PVC/Al που περιέχουν 10 σκληρά καψάκια. Κάθε συσκευασία περιέχει 30 ή 90 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη διάθεση της ριτλεσιτινίμπης σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρχή.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα στοχεύει στη βελτίωση της ενημέρωσης που αφορά ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια του προϊόντος, ειδικά όσον αφορά λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα και σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων), θρομβοεμβολικά συμβάντα

συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και της αρτηριακής θρόμβωσης, ΜΑΚΣ, κακοήθεια, νευροτοξικότητα και εμβρυϊκή τοξικότητα μετά από έκθεση *in utero*.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι, σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί η ριτλεσιτινίμη, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν τη ριτλεσιτινίμη έχουν πρόσβαση/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό θα πρέπει να περιέχει:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Οδηγό για τον Επαγγελματία Υγείας
- Κάρτα Ασθενούς (ΚΑ)

Ο οδηγός για τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Κείμενο που θα προτρέπει τους επαγγελματίες υγείας να ενημερώνουν τους ασθενείς για τη σημασία της κάρτας ασθενούς.
- *Δυνητικός κίνδυνος λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένου του έρπητα ζωστήρα και σοβαρών ή ευκαιριακών λοιμώξεων)*
 - Περιγραφή ότι το Litfulo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ενεργή, σοβαρή λοίμωξη.
 - Κείμενο σχετικά με τον κίνδυνο λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Litfulo.
 - Κείμενο που θα υποδεικνύει ότι κατά τη συνταγογράφηση ριτλεσιτινίμης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της προχωρημένης ηλικίας και του διαβήτη.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου λοίμωξης με συγκεκριμένα κλινικά μέτρα (εργαστηριακές παράμετροι οι οποίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την έναρξη του Litfulo, έλεγχος για φυματίωση και έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα και σε περίπτωση κατά την οποία μια λοίμωξη δεν ανταποκρίνεται στην κατάλληλη θεραπεία, προσωρινή διακοπή του Litfulo έως ότου υποχωρήσει η λοίμωξη).
 - Κείμενο που θα αναφέρει ότι θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εμβολίων με ζωντανούς, εξασθενημένους μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν από τη θεραπεία, καθώς και παραδείγματα εμβολίων με ζωντανούς, εξασθενημένους μικροοργανισμούς.
- *Δυνητικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, της πνευμονικής εμβολής και της αρτηριακής θρόμβωσης*
 - Κείμενο που θα περιγράφει ότι συμβάντα φλεβικής και αρτηριακής θρομβοεμβολής, συμπεριλαμβανομένων των ΜΑΚΣ, έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες με το Litfulo.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του δυνητικού κινδύνου: Το Litfulo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου θρομβοεμβολής. Σε ασθενείς με πιθανολογούμενο θρομβοεμβολικό συμβάν, συνιστάται η διακοπή του Litfulo και η έγκαιρη επαναξιολόγηση. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας πριν από την έναρξη της θεραπείας με Litfulo στους ασθενείς.
- *Δυνητικός κίνδυνος κακοήθειας*
 - Κείμενο που θα περιγράφει ότι σε μελέτες με το Litfulo, έχουν παρατηρηθεί κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του πιθανού κινδύνου με ειδικά κλινικά μέτρα (ότι θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της θεραπείας με Litfulo πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με γνωστή κακοήθεια ή κατά την εξέταση της συνέχισης της θεραπείας με Litfulo σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια, καθώς και ότι σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του δέρματος συνιστάται περιοδική εξέταση του δέρματος).
- *Δυνητικός κίνδυνος νευροτοξικότητας*
 - Κείμενο που θα περιγράφει ότι έχει παρατηρηθεί σχετιζόμενη με τη ριτλεσιτινίμη αξονική δυστροφία σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε σκύλους φυλής Beagle σε

συστηματικές εκθέσεις τουλάχιστον 7,4 φορές την αναμενόμενη έκθεση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με 50 mg ανά ημέρα. Σε συστηματική έκθεση που ήταν 33 φορές υψηλότερη από την αναμενόμενη έκθεση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 50 mg ανά ημέρα, η αξονική δυστροφία συσχετίστηκε με νευρολογική απώλεια της ακοής. Παρότι τα ευρήματα αυτά αποδείχθηκε ότι αντιστράφηκαν μετά τη διακοπή της χορήγησης της δόσης της ριτλεστινίμης σε σκύλους, δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως ο κίνδυνος για τους ασθενείς σε χρόνια δοσολογικό σχήμα. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν έχουν καταδείξει επίδραση στις νευρολογικές ή ακοολογικές εκβάσεις.

- Στοιχεία σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου νευροτοξικότητας, η θεραπεία με Litfulo θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεξήγητα νευρολογικά συμπτώματα.
- *Δυνητικός κίνδυνος τοξικότητας εμβρύου μετά από έκθεση in utero*
 - Κείμενο που θα περιγράφει ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Litfulo σε έγκυες γυναίκες.
 - Λεπτομέρειες σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με βάση τα εξής: Το Litfulo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Litfulo. Επίσης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να ενημερώνουν άμεσα τον ΕΥ τους εάν πιστεύουν ότι μπορεί να είναι έγκυες ή εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη.

Το πακέτο ενημέρωσης για τον ασθενή θα πρέπει να περιέχει:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Κάρτα ασθενούς
- **Η κάρτα ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Κείμενο που θα περιγράφει το Litfulo (δλδ. τι είναι και ποια η χρήση του)
 - Στοιχεία επικοινωνίας του ατόμου που συνταγογράφησε το Litfulo.
 - Κείμενο ότι ο ασθενής θα πρέπει να έχει συνεχώς μαζί του την κάρτα ασθενούς και να την επιδεικνύει στους ΕΥ που συμμετέχουν/εμπερικλύονται στην περίθαλψή του (δηλαδή σε γατρούς που δεν έχουν συνταγογραφήσει το Litfulo, σε ΕΥ στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, κ.λπ.).
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων των λοιμώξεων που πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, έτσι ώστε να μπορεί να ζητήσει βοήθεια από τον ΕΥ του:
 - Κείμενο με το οποίο θα ενημερώνονται οι ασθενείς και οι ΕΥ σχετικά με τον κίνδυνο από τη χορήγηση εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς αμέσως πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Litfulo, αναφέροντας παραδείγματα εμβολίων με ζωντανούς μικροοργανισμούς.
 - Υπενθύμιση του κινδύνου για καρκίνο. Σχετικά με τον κίνδυνο για καρκίνο υπενθύμιση να ενημερώσουν τον ιατρό τους εάν παρατηρήσουν οποιοδήποτε νέο μόρφωμα στο δέρμα.
 - Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων των θρομβοεμβολικών συμβάντων συμπεριλαμβανομένων των θρόμβων αίματος στις φλέβες (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή στους πνεύμονες (πνευμονική εμβολή) και των θρόμβων αίματος σε αρτηρία (αρτηριακή θρόμβωση), στην καρδιά (καρδιακή προσβολή), στον εγκέφαλο (εγκεφαλικό) ή στα μάτια (σοβαρή απώλεια όρασης στο ένα μάτι) τα οποία πρέπει να γνωρίζει ο ασθενής, έτσι ώστε να μπορεί να ζητήσει αμέσως βοήθεια από επαγγελματία υγείας.
 - Κείμενο που θα αναφέρει ότι η θεραπεία με Litfulo θα πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση που εμφανιστούν ανεξήγητα νευρολογικά συμπτώματα.
 - Κείμενο που θα περιγράφει ότι δεν υπάρχουν δεδομένα ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Litfulo σε έγκυες γυναίκες.
 - Κείμενο σχετικά με τον τρόπο μείωσης του κινδύνου έκθεσης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία με βάση τα εξής:

- Το Litfulo αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίνεται οδηγία να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 μήνα μετά τη διακοπή του Litfulo. Επίσης, πρέπει να δίνεται οδηγία στις ασθενείς να ενημερώνουν άμεσα τον ΕΥ τους εάν πιστεύουν ότι μπορεί να είναι έγκυες ή εάν επιβεβαιωθεί η εγκυμοσύνη.
- Υπενθύμιση να χρησιμοποιούν αντισύλληψη, ότι το Litfulo αντενδείκνυται κατά την κύηση και να ενημερώσουν τους ΕΥ τους εάν μείνουν έγκυες ενόσω παίρνουν Litfulo.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ 50 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Litfulo 50 mg σκληρά καψάκια
ριτλεσιτινίμη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ριτλεσιτινίμη ισοδύναμη με 50 mg ριτλεσιτινίμης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. (Βλέπετε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 σκληρά καψάκια
90 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1755/002 30 σκληρά καψάκια
EU/1/23/1755/003 90 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ ΓΙΑ 50 MG**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Litfulo 50 mg σκληρά καψάκια
ριτλεσιτινίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ριτλεσιτινίμπη ισοδύναμη με 50 mg ριτλεσιτινίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη μονοϋδρική. (Βλέπετε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.
Δεν πρέπει να διαιρούνται, να συνθλιβονται ή να μασώνται.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην καταπίνετε το αποξηραντικό.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1755/001 28 σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΑΨΑΚΙΑ 50 MG

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Litfulo 50 mg σκληρά καψάκια
ριτλεσιτινίμνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pfizer Europe MA EEIG (ως λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Litfulo 50 mg σκληρά καψάκια ριτλεσιτινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Επιπρόσθετα με αυτό το φύλλο οδηγιών, ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε. Έχετε αυτή την κάρτα ασθενούς μαζί σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Litfulo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Litfulo
3. Πώς να πάρετε το Litfulo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Litfulo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Litfulo και ποια είναι η χρήση του

Το Litfulo περιέχει τη δραστική ουσία ριτλεσιτινίμπη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της σοβαρής γυροειδούς αλωπεκίας σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω. Η γυροειδής αλωπεκία είναι μια ασθένεια όπου το ίδιο το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στους θυλάκους των τριχών, προκαλώντας φλεγμονή που οδηγεί σε απώλεια τριχών στο τριχωτό της κεφαλής, στο πρόσωπο ή/και σε άλλα μέρη του σώματος.

Το Litfulo λειτουργεί μειώνοντας τη δραστηριότητα των ενζύμων που ονομάζονται κινάσες JAK3 και TEC, τα οποία εμπλέκονται στη φλεγμονή του θυλάκου της τρίχας. Αυτό μειώνει τη φλεγμονή, οδηγώντας σε αναγέννηση των τριχών σε ασθενείς με γυροειδή αλωπεκία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Litfulo

Μην πάρετε το Litfulo

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ριτλεσιτινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε σοβαρή λοίμωξη σε εξέλιξη, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης.
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε (βλ. την παράγραφο για την «εγκυμοσύνη, την αντισύλληψη, τον θηλασμό και τη γονιμότητα»).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Litfulo εάν:

- έχετε λοίμωξη (πιθανά σημεία μπορούν να είναι πυρετός, εφίδρωση, ρίγη, πόνος στους μύες, βήχας, δύσπνοια, παρουσία αίματος στα πτύελα, απώλεια βάρους, διάρροια, πόνος στο στομάχι, κάψιμο κατά την ούρηση, συχνουρία, αίσθημα μεγάλης κόπωσης). Το Litfulo μπορεί να μειώσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμά τις λοιμώξεις και συνεπώς μπορεί να επιδεινώσει μια υπάρχουσα λοίμωξη ή μπορεί να κάνει πιθανότερη την εμφάνιση μιας νέας λοίμωξης.
- έχετε διαβήτη ή είστε άνω των 65 ετών, πιθανόν να έχετε αυξημένο κίνδυνο να προσβληθείτε από λοιμώξεις
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν φυματίωση ή έχετε έρθει σε στενή επαφή με άτομο που έχει φυματίωση ή εάν διαμένετε ή ταξιδεύετε σε περιοχές όπου η φυματίωση είναι πολύ συχνή. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση πριν από την έναρξη του Litfulo και μπορεί να επαναλάβει την εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- είχατε ποτέ λοίμωξη έρπητα (όπως ανεμοβλογιά ή εξάνθημα ζωστήρα), επειδή το Litfulo μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνισή του. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί σημείο εξανθήματος ζωστήρα.
- είχατε ποτέ ηπατίτιδα Β ή ηπατίτιδα C. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για ηπατίτιδα πριν από την έναρξη του Litfulo και μπορεί να επαναλάβει την εξέταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- έχετε καρκίνο ή είχατε καρκίνο στο παρελθόν - δεν είναι σαφές εάν το Litfulo αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου και ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν η θεραπεία με αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλη, καθώς και εάν θα είναι απαραίτητοι έλεγχοι, συμπεριλαμβανομένων τακτικών ελέγχων του δέρματος, κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- είχατε θρόμβους αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή των πνευμόνων (πνευμονική εμβολή). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε επώδυνο πρήξιμο στα πόδια, πόνο στο θώρακα ή δύσπνοια, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία θρόμβων αίματος στις φλέβες.
- είχατε θρόμβους αίματος σε αρτηρία στο μάτι (απόφραξη των αγγείων του αμφιβληστροειδούς) ή στην καρδιά (καρδιακό επεισόδιο). Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οξείες μεταβολές της όρασής σας (θολή όραση, μερική ή ολική απώλεια της όρασης), πόνο στον θώρακα ή δύσπνοια, καθώς αυτές οι μεταβολές ενδέχεται να είναι σημεία θρόμβων αίματος στις αρτηρίες.
- έχετε υποβληθεί πρόσφατα ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε σε εμβόλιο (ανοσοποίηση) - διότι ορισμένα εμβόλια (εμβόλια με ζωντανούς μικροοργανισμούς) δεν συνιστώνται ενώ χρησιμοποιείτε το Litfulo. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας για να διαπιστώσετε εάν έχετε κάνει τους απαραίτητους εμβολιασμούς και εάν χρειάζεστε πρόσθετους εμβολιασμούς, συμπεριλαμβανομένου του εμβολιασμού για εξάνθημα ζωστήρα, πριν τη θεραπεία με το Litfulo.
- έχετε ανεξήγητα συμπτώματα που προκαλούνται από κάποιο πρόβλημα στο νευρικό σύστημα ενόσω παίρνετε το Litfulo. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν η θεραπεία σας θα πρέπει να διακοπεί.

Πρόσθετες εξετάσεις παρακολούθησης

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν έχετε χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων πριν και περίπου 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Litfulo και μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία σας, εάν είναι απαραίτητο.

Παιδιά

Το φάρμακο αυτό δεν είναι εγκεκριμένο για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, επειδή η ασφάλεια και τα οφέλη του Litfulo δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Litfulo

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Litfulo, εάν παίρνετε ορισμένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία:

- άγχους ή διαταραχών του ύπνου (όπως η μιδαζολάμη),
- προβλημάτων καρδιακού ρυθμού (όπως η κινιδίνη),
- ουρικής αρθρίτιδας (όπως η κολχικίνη),
- πρόληψης της απόρριψης σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οργάνου (όπως κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους και σιρόλιμους),
- ημικρανία (όπως η διυδροεργοταμίνη και εργοταμίνη),
- σχιζοφρένειας και χρόνιας ψύχωσης (όπως η πιμοζίδη),
- άσθματος (όπως η θεοφυλλίνη),
- μυϊκών σπασμών (όπως η τιζανιδίνη),
- ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (όπως η πιρφενιδόνη).

Το Litfulo μπορεί να αυξήσει την ποσότητα αυτών των φαρμάκων στο αίμα σας.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Litfulo.

Κύηση, αντισύλληψη, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη σε γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Litfulo και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά από την τελευταία δόση της θεραπείας. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει για τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Κύηση

Μην χρησιμοποιείτε το Litfulo εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Αυτό το φάρμακο μπορεί να προξενήσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να έχετε μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Μη χρησιμοποιείτε το Litfulo κατά τη διάρκεια του θηλασμού, καθώς δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνάει στο μητρικό γάλα ή εάν τα βρέφη που θηλάζουν επηρεάζονται. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Γονιμότητα

Δεν είναι γνωστό εάν το Litfulo μειώνει τη γονιμότητα σε γυναίκες ή άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Litfulo δεν έχει καμία ή έχει περιορισμένη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Το Litfulo περιέχει λακτόζη

Εάν έχετε πληροφορηθεί από τον γιατρό σας ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Litfulo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 50 mg μία φορά την ημέρα από το στόμα.

Θα πρέπει να καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο με νερό. Το καψάκιο δεν πρέπει να ανοίγεται, να συνθλίβεται ή να μασιέται πριν από την κατάποση, καθώς μπορεί να αλλάξει η ποσότητα του φαρμάκου που χορηγείται στον οργανισμό.

Μπορείτε να πάρετε το καψάκιο με ή χωρίς φαγητό.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Litfulo από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Litfulo από την κανονική επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ενδέχεται να παρουσιάσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Litfulo

- Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε, εκτός και εάν η επόμενη δόση είναι σε λιγότερο από 8 ώρες.
- Εάν απομένουν λιγότερες από 8 ώρες για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση όπως συνήθως κατά την καθορισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Litfulo

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Litfulo χωρίς να το συζητήσετε προηγουμένως με το γιατρό σας.

Εάν χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το Litfulo για σύντομο χρονικό διάστημα (όχι μεγαλύτερο από 6 εβδομάδες), ο κίνδυνος απώλειας τριχών από το τριχωτό της κεφαλής σας είναι μικρός.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας και ζητήστε άμεσα ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε σημείο των παρακάτω:

- Εξάνθημα ζωστήρα (έρπητας ζωστήρας), ένα επώδυνο δερματικό εξάνθημα με φυσαλίδες, με ή χωρίς πυρετό
- Κνίδωση, ένα δερματικό εξάνθημα με φαγούρα

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Λοιμώξεις της μύτης, του λάρυγγα ή της τραχείας
- Διάρροια
- Ζάλη
- Ακμή
- Εξάνθημα (εκτός της κνίδωσης και του εξανθήματος ζωστήρα)
- Φλεγμονή (οίδημα) των θυλάκων των τριχών που μπορεί να προκαλεί φαγούρα ή πόνο (θυλακίτιδα)
- Αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται φωσφοκινάση κρεατίνης και η οποία υποδεικνύεται από εξέταση αίματος (αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος)

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων στην εξέταση αίματος (μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων)
- Χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων στην εξέταση αίματος (μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων)
- Αύξηση ηπατικών ενζύμων στο αίμα (αυξημένη ALT και AST)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Litfulo

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί, τη φιάλη ή τη συσκευασία κυψέλης μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξη του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Litfulo

- Η δραστική ουσία είναι η ριτλεσιτινίμη.
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει τοσυλική ριτλεσιτινίμη ισοδύναμη με 50 mg ριτλεσιτινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Περιεχόμενο σκληρού καψακίου: κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, λακτόζη μονοϋδρική, κροσποβιδόνη, γλυκερόλη διβεχενική (βλ. παράγραφο 2 «Το Litfulo περιέχει λακτόζη μονοϋδρική»)
Κέλυφος σκληρού καψακίου: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), κυανό FCF (E133).

Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, συμπυκνωμένο διάλυμα αμμωνίας, σιδήρου οξειδίου μέλαν (E172), υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Litfulo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Litfulo 50 mg αδιαφανή σκληρά καψάκια έχουν κίτρινο σώμα και μπλε κάλυμμα, μήκος περίπου 16 mm και πλάτος 6 mm, στα οποία το σώμα φέρει την ένδειξη «RCB 50» και το κάλυμμα φέρει την ένδειξη «Pfizer» με μαύρο χρώμα.

Τα σκληρά καψάκια των 50 mg παρέχονται σε φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο, οι οποίες περιέχουν 28 σκληρά καψάκια ή σε κυψέλες από OPA/Al/PVC/Al που περιέχουν 30 ή 90 σκληρά καψάκια. Η φιάλη περιέχει αποξηραντικό γέλης οξειδίου του πυριτίου που χρησιμοποιείται για να διατηρούνται ξηρά τα καψάκια. Μην καταπίνετε το αποξηραντικό γέλης οξειδίου του πυριτίου.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>