

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Litfulo 50 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab ritletsitiniibtosilaati, mis vastab 50 mg ritletsitiniibile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kõvakapsel sisaldab 21,27 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Kollase korpuse ja sinise kaanega läbipaistmatud kõvakapslid, ligikaudu 16 mm pikad ja 6 mm läbimõõduga; korpusele on musta tindiga trükitud „RCB 50“ ja kaanele „Pfizer“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Litfulo on näidustatud raske koldelise alopeetsia raviks täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 12 aastat ja vanemad (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima koldelise alopeetsia diagnoosimises ja ravimises kogenud tervishoiutöötaja.

Annustamine

Soovitatav annus on 50 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kasu ja riski suhet tuleb igal patsiendil regulaarsete ajavahemike järel uuesti hinnata.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel 36 nädala pärast ei ole näha ravitoimet.

Tabel 1. Laboratoorsed näitajad ja suunised jälgimiseks

Laboratoorsed näitajad	Suunised jälgimiseks	Toiming
Trombotsüütide arv	Enne ravi alustamist, 4 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel tavapärase patsiendikäsitluse kohaselt.	Ravi tuleb lõpetada, kui trombotsüütide arv on $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Lümfotsüütide arv		Ravi tuleb katkestada, kui lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ja ravi võib uuesti alustada, kui lümfotsüütide absoluutarv on suurenenud üle selle väärtuse.

Ravi alustamine

Ravi ritletsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ või trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.4).

Ravi katkestamine või lõpetamine

Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon või oportunistlik infektsioon, tuleb ravi ritletsitiniibiga katkestada kuni infektsiooni kontrolli alla saamiseni (vt lõik 4.4).

Ravi katkestamine või lõpetamine võib olla vajalik tabelis 1 kirjeldatud hematoloogiliste kõrvalekallete raviks.

Kui vajalik on ravi katkestamine, siis alla 6-nädalase ajutise ravikatkestuse korral on peanahale tagasikasvanud juuste olulise väljalangemise risk väike.

Vahelejäänud annused

Kui annus jääb vahele, tuleb patsiendile soovitada võtta annus niipea kui võimalik, välja arvatud juhul, kui järgmise annuseni on vähem kui 8 tundi – sel juhul ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Seejärel tuleb järgmine annus manustada tavapärasel plaanitud ajal.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Ritletsitiniibi ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ega neerusiirikuga patsientidel, mistõttu ei ole ravimi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Maksakahjustus

Kerge (Childi–Pugh' A-staadium) või mõõduka (Childi–Pugh' B-staadium) maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Ritletsitiniib on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Childi–Pugh' C-staadium) patsientidele (vt lõik 4.3).

Eakad

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vaja annust kohandada. ≥ 65 -aastaste patsientide kohta on andmed piiratud.

Lapsed

Noorukitel vanuses $12 < 18$ aastat ei ole vaja annust kohandada.

Litfulo ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Litfulo tuleb sisse võtta üks kord ööpäevas toiduga või ilma.

Kapslid tuleb alla neelata tervena ja neid ei tohi purustada, poolitada ega närida, sest neid manustamismeetodeid ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- Aktiivsed tõsised infektsioonid, sh tuberkuloos (TB) (vt lõik 4.4).
- Raske maksakahjustus (vt lõik 4.2).
- Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tõsised infektsioonid

Ritletsitiniibiga ravitavatel patsientidel on teatatud tõsistest infektsioonidest. Kõige sagedamad tõsised infektsioonid on olnud apenditsiit, COVID-19 infektsioon (sh pneumoonia) ja sepsis. Aktiivse tõsise infektsiooniga patsientidel ei tohi ravi ritletsitiniibiga alustada (vt lõik 4.3).

Ravi riske ja kasu tuleb kaaluda patsientidel:

- kellel on krooniline või retsidiveeruv infektsioon;
- kes on kokku puutunud tuberkuloosiga (TB);
- kellel on anamneesis tõsine või oportunistlik infektsioon;
- kes on elanud või reisinud TB või mükooside endemilise leviku piirkondades või
- kelle kaasuvad haigused võivad põhjustada eelsoodumust infektsiooni tekkeks.

Patsiente tuleb ritletsitiniibiga ravi ajal ja pärast selle lõppu hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite tekke suhtes. Ravi tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Patsiendile, kellel tekib ritletsitiniibiga ravi ajal uus infektsioon, tuleb kohe teha immuunpuudulikkusega patsiendile asjakohased täielikud diagnostilised uuringud, tuleb alustada sobivat antimikroobset ravi ning patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Ritletsitiniibiga ravi katkestamise korral võib ravi uuesti alustada kohe pärast infektsiooni kontrolli alla saamist.

Kuna infektsioonide esinemissagedus eakatel või diabeediga patsientidel on üldiselt suurem, peab eakate või diabeediga patsientide ravimisel olema ettevaatlik, kusjuures erilist tähelepanu tuleb pöörata infektsioonide esinemisele.

Tuberkuloos

Enne ravi alustamist ritletsitiniibiga tuleb patsiente kontrollida TB suhtes. Ritletsitiniibi ei tohi anda aktiivse TB-ga patsientidele (vt lõik 4.3). Esmakordselt diagnoositud latentse TB või varem ravimata latentse TB-ga patsientidel tuleb enne ritletsitiniibiga ravi alustamist alustada tuberkuloosivastast ravi. Latentse TB negatiivse analüüsitulemusega, aga suure tuberkuloosiriskiga patsientidel tuleb siiski kaaluda tuberkuloosivastase ravi alustamist enne ravi alustamist ritletsitiniibiga. Ritletsitiniibiga ravi ajal peab kaaluma suure tuberkuloosiriskiga patsientide sõeltestimist.

Viiruste reaktiveerumine

Teatatud on viiruste reaktiveerumisest, sealhulgas herpesviiruse (nt vöötohatis) reaktiveerumise juhtudest (vt lõik 4.8). Kui patsiendil tekib vöötohatis, võib kaaluda ravi ajutist katkestamist kuni haigusepisoodi taandumiseni.

Enne ravi alustamist ritletsitiniibiga tuleb patsiente kliiniliste suuniste kohaselt sõeltestida viirushepatiitide suhtes. Ritletsitiniibiga tehtud uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel leiti tõendeid

B- või C-hepatiidi infektsiooni kohta. Ritletsitiniibiga ravi ajal on soovitatav jälgida patsiente viirushepatiidi reaktivatsiooni suhtes vastavalt kliinilistele suunistele. Kui esineb viiruse reaktivatsioon, tuleb konsulteerida maksahaiguste spetsialistiga.

Pahaloomulised kasvaja (sh mittemelanoomne nahavähk)

Ritletsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas mittemelanoomsest nahavähist.

Ei ole teada, kas Januse kinaasi (JAK) 3 selektiivne inhibeerimine võib olla seotud valdavalt JAK1 ja JAK2 inhibeerimisega seotud kõrvaltoimetega. Tofatsitiniibiga (üks teine JAK-i inhibiitor) tehtud suures toimeaine kontrolliga randomiseeritud uuringus täheldati 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvaja, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi suuremat esinemissagedust võrreldes tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega.

Ritletsitiniibile ekspositsiooni ja pahaloomuliste kasvaja tekke vahelise võimaliku seose hindamiseks on olemas piiratud hulgal kliinilisi andmeid. Pikaajalised ohutushindamised on pooleli. Enne ritletsitiniibiga ravi alustamist või jätkamist teadaoleva pahaloomulise kasvajaga (v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk või emakakaelavähk) patsientidel tuleb kaaluda ritletsitiniibiga ravi riske ja kasu.

Nahavähi suurenenud tekkeriskiga patsientidel on soovitatav perioodiliselt nahka kontrollida.

Tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, süvaveenitromboos (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE)

Ritletsitiniibi saavatel patsientidel on teatatud venoosse ja arteriaalse trombemboolia, sealhulgas oluliste kardiovaskulaarsete tüsistuste juhtudest.

Ei ole teada, kas Januse kinaasi (JAK) 3 selektiivne inhibeerimine võib olla seotud valdavalt JAK1 ja JAK2 inhibeerimisega seotud kõrvaltoimetega. Tofatsitiniibiga (üks teine JAK-i inhibiitor) tehtud suures toimeaine kontrolliga randomiseeritud uuringus täheldati 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel esines vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, tofatsitiniibi kasutamisel oluliste kardiovaskulaarsete tüsistuste (määratletud kui kardiovaskulaarsetest põhjustest tingitud surm, mitteletaalne müokardiinfarkt või mitteletaalne insult) suuremat esinemissagedust ja venoosse trombemboolia, sealhulgas SVT ja KATE annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust võrreldes tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitoritega.

Ritletsitiniibi pikaajalise ohutuse hindamine veel kestab. Ritletsitiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on teada trombemboolia riskitegurite esinemine. Trombemboolia kahtlusega patsientidel on soovitatav ravi ritletsitiniibiga lõpetada ja tervislikku seisundit kohe uuesti hinnata. Enne ritletsitiniibiga ravi alustamist tuleb patsientidel kaaluda raviga seotud riske ja kasu.

Neuroloogilised tüsistused

Inglise madalajalgsetel hagiijatel tehtud kroonilise toksilisuse uuringutes on täheldatud ritletsitiniibiga seotud aksonaalset düstroofiat (vt lõik 5.3). Seletamatute neuroloogiliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi ritletsitiniibiga katkestada.

Hematoloogilised kõrvalekalded

Ravi ritletsitiniibiga seostati lümfotsüütide ja trombotsüütide arvu vähenemisega (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist ritletsitiniibiga tuleb määrata lümfotsüütide absoluutarv ja trombotsüütide arv. Ravi ritletsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kelle lümfotsüütide absoluutarv on $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ või trombotsüütide arv on $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Pärast ravi alustamist ritletsitiniibiga on lümfotsüütide absoluutarvu ja trombotsüütide arvu kõrvalekallete esinemisel soovitatav ravi katkestada või lõpetada

(vt lõik 4.2). Lümfotsüütide absoluutarv ja trombotsüütide arv on soovitatav määrata 4 nädalat pärast ravi alustamist ritletsitiniibiga ja seejärel tavapärase ravijuhiste kohaselt.

Vaktsineerimised

Puuduvad andmed vaktsineerimise toime kohta ritletsitiniibi saavatel patsientidel. Ritletsitiniibiga ravi ajal või vahetult enne seda tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist. Enne ravi alustamist ritletsitiniibiga on patsientidele soovitatav teha kõik kehtivate immuniseerimissuuniste kohased vaktsineerimised, sh profülaktiline vaktsineerimine võõrhatise vastu.

Eakad

≥ 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud. ≥ 65-aastastel patsientidel näis vanus olevat riskitegur lümfotsüütide väiksema absoluutarvu esinemiseks.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik toime ritletsitiniibi farmakokineetikale

Manustamine koos CYP3A tugeva inhibiitori itrakonasooli mitme 200 mg annusega suurendas ritletsitiniibi kõveraallust pindala (*area under curve*, AUC_{inf}) ligikaudu 15%. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks ning seega ei ole ritletsitiniibi manustamisel koos CYP3A inhibiitoritega vaja annust kohandada.

Manustamine koos CYP ensüümide tugeva indutseerija rifampitsiini mitme 600 mg annusega vähendas ritletsitiniibi AUC_{inf} -i ligikaudu 44%. Seda ei peeta kliiniliselt oluliseks ning seega ei ole ritletsitiniibi manustamisel koos CYP ensüümide indutseerijatega vaja annust kohandada.

Ritletsitiniibi võimalik toime teiste ravimite farmakokineetikale

Ritletsitiniibi mitu 200 mg annust üks kord ööpäevas suurendasid CYP3A4 substraadi midasolaami AUC_{inf} -i ja C_{max} -i vastavalt ligikaudu 2,7 ja 1,8 korda. Ritletsitiniib on CYP3A mõõdukas inhibiitor, seega ettevaatus on vajalik ritletsitiniibi kasutamisel koos selliste CYP3A substraatidega (nt kinidiin, tsüklosporiin, dihidroergotamiin, ergotamiin, pimosiid), mille korral mõõdukad kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Kaaluma peab CYP3A substraatide (nt kolhitsiin, everoliimus, takroliimus, siroliimus) kohta antud annuse kohandamise soovitusi.

Ritletsitiniibi mitu 200 mg annust üks kord ööpäevas suurendasid CYP1A2 substraadi kofeiini AUC_{inf} -i ja C_{max} -i vastavalt ligikaudu 2,7 ja 1,1 korda. Ritletsitiniib on CYP1A2 mõõdukas inhibiitor, seega ettevaatus on vajalik ritletsitiniibi kasutamisel koos selliste teiste CYP1A2 substraatidega (nt tisanidiin), mille korral mõõdukad kontsentratsiooni muutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Kaaluma peab CYP1A2 substraatide (nt teofülliin, pirfenidoon) kohta antud annuse kohandamise soovitusi.

Ritletsitiniibi ühe 400 mg annuse manustamisel koos sumatriptaaniga (orgaaniliste katioonide transporter (*organic cation transporter*, OCT) 1 substraat) suurenes sumatriptaani AUC_{inf} ligikaudu 1,3...1,5 korda võrreldes ainult sumatriptaani annuse manustamisega. Sumatriptaani ekspositsiooni suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Ettevaatus on vajalik ritletsitiniibi kasutamisel koos selliste OCT1 substraatidega, mille korral väikesed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Ritletsitiniib ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral suukaudsete kontratseptiivide (nt etüünlöstradiool või levonorgestreel), CYP2B6 substraatide (nt efavirens), CYP2C substraatide (nt tolbutamiid) või orgaaniliste anioonide transporterite (*organic anion transporter*, OAT) P1B1 substraatide, rinnavähi resistentsusvalgu (*breast cancer resistant protein*, BCRP) substraatide ja OAT3 substraatide (nt rosuvastatiin) ekspositsioone.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Ritletsitiniibi ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiilses eas naised peavad Litfuloga ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ritletsitiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Suurte annuste kasutamisel oli ritletsitiniib rottidel ja küülikutel teratogeenne (vt lõik 5.3). Litfulo on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Farmakodünaamika/toksikoloogia olemasolevad andmed loomade kohta on näidanud, et ritletsitiniib eritub piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Litfulo on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Ritletsitiniibi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Kliiniliselt asjakohaste ekspositsioonide juures puudus toime rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Litfulo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on kõhulahtisus (9,2%), akne (6,2%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (6,2%), urtikaaria (4,6%), lööve (3,8%), follikuliit (3,1%) ja pearinglus (2,3%).

Kõrvaltoimete tabel

Kokku raviti ritletsitiniibiga 1630 patsienti, kelle ekspositsiooni kogukestus oli 3751 patsiendiaastat. Ritletsitiniibi ohutuse hindamiseks kuni 24 nädala jooksul pärast ravi alustamist võrreldes platseeboga integreeriti kolme platseebokontrolliga uuringu tulemused (130 patsienti kasutasid 50 mg annust ööpäevas ja 213 patsienti kasutasid platseebot).

Tabelis 2 on loetletud koldelise alopeetsia platseebokontrolliga uuringutes täheldatud kõik kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmisi kategooriaid: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni

< 1/1000); väga harv (< 1/10 000). Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse kategoorias esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	vöötohatis follikuliit ülemiste hingamisteede infektsioonid	
Närvisüsteemi häired	pearinglus	
Seedetrakti häired	kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	akne urtikaaria lööve	
Uuringud	vere kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine	trombotsüütide arvu vähenemine lümfootsüütide arvu vähenemine alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine $> 3 \times$ üle normi ülempiiri ^a aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine $> 3 \times$ üle normi ülempiiri ^a

a Hõlmab laboratoorse jälgimise ajal tuvastatud muutuseid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes teatati kokku infektsioonidest platseebot saanud uuritavatest 31 protsendil (80,35 juhtu 100 patsiendiaasta kohta) ja ritletsitiniibi 50 mg annusega ravitud uuritavatest 33 protsendil (74,53 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Kuni 48 nädala pikkuses uuringus AA-I teatati kokku infektsioonidest 51 protsendil ritletsitiniibi annuses 50 mg või rohkem saanud uuritavatest (89,32 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) teatati kõigil ritletsitiniibiga ravitud patsientidel kokku infektsioonidest 56,3 protsendil ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest (45,3 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Enamik infektsioone olid kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Platseebokontrolliga uuringutes oli nende patsientide osakaal, kellel infektsiooniga seotud kõrvaltoimena teatati vöötohatist, ritletsitiniibi 50 mg annuse rühmas 1,5%, samas kui platseeborühmas oli see 0%. Ükski vöötohatise juht ei olnud tõsine. Ühel patsiendil, kes sai ritletsitiniibi 200/50 mg (200 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat ja seejärel 50 mg üks kord ööpäevas), esines tuulerõugete-vöötohatise viiruse infektsioon, mis vastas oportunistliku infektsiooni kriteeriumitele (esines mitut dermatoomi haarav vöötohatis). Kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I teatati vöötohatist 2,3 protsendil ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest (2,61 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) oli kõigi ritletsitiniibiga ravitud patsientide hulgas vöötohatise esinemissagedus ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidel 1,05 juhtu 100 patsiendiaasta kohta.

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes ei teatatud platseebot ega 50 mg ritletsitiniibi saanud patsientidel ühestki tõsisest infektsioonist. Ritletsitiniibi 200/50 mg annusega ravitud patsientidel oli tõsiste infektsioonide osakaal ja esinemissagedus 0,9% (2,66 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I teatati tõsistest infektsioonidest 0,8 protsendil ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest (0,86 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) oli kõigi ritletsitiniibi ravitud patsientide hulgas tõsiste infektsioonide osakaal ja esinemissagedus ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidel 1,3% (0,57 juhtu 100 patsiendiaasta kohta).

Oportunistlikud infektsioonid

Oportunistliku infektsioonina käsitletavast mitut dermatoomi haaravast võõtohatise teatati platseebokontrolliga uuringutes ühel ritletsitiniibi 200/50 mg annusega ravitud patsiendil (0,50 juhtu 100 patsiendiaasta kohta); kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I ei esinenud ühtegi juhtu ja integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) teatati neljal ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsiendil (0,12 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Oportunistliku võõtohatise juhud olid kerge või mõõduka raskusastmega.

Lümfotsüütide arvu vähenemine

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes ja kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I seostati ravi ritletsitiniibiga lümfotsüütide arvu vähenemisega. Maksimaalset toimet lümfotsüütidele täheldati 4 nädala jooksul, seejärel jäi ravi jätkamisel lümfotsüütide arv väiksema arvu juures stabiilseks. Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) esines kõigist ritletsitiniibiga ravitud patsientidest kolmel ritletsitiniibi 50 mg annusega ravitud osalejal (0,2%) lümfotsüütide kinnitatud absoluutarv $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Trombotsüütide arvu vähenemine

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes ja kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I seostati ravi ritletsitiniibiga trombotsüütide arvu vähenemisega. Maksimaalset toimet trombotsüütidele täheldati 4 nädala jooksul, seejärel jäi ravi jätkamisel trombotsüütide arv väiksema arvu juures stabiilseks. Integreeritud ohutusanalüüsi kaasatud uuringutes (sealhulgas pikaajalises uuringus ja uuringus vitiliigoga patsientidel) esines kõigist ritletsitiniibiga ravitud patsientidest kahel ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud osalejal (0,1%) trombotsüütide kinnitatud arv $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Kreatiini fosfokinaasi (creatine phosphokinase, CK) aktiivsuse suurenemine

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes teatati CK aktiivsuse suurenemisest veres kahel 50 mg ritletsitiniibiga ravitud patsiendil (1,5%). Kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I teatati CK aktiivsuse suurenemisest veres 3,8% ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest. CK aktiivsuse suurenemisest > 5 korda üle normi ülempiiri teatati kahel platseebot saanud patsiendil (0,9%) ja viiel 50 mg ritletsitiniibiga ravitud patsiendil (3,9%). Kuni 48 nädalat kestnud uuringus AA-I teatati CK aktiivsuse suurenemisest > 5 korda üle normi ülempiiri 6,6% ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest. Enamikul juhtudest oli aktiivsuse suurenemine pöörduv ja ühelgi juhul ravi ei lõpetatud.

Aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine

Kuni 24 nädalat kestnud platseebokontrolliga uuringutes teatatialaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisest ($> 3 \times$ üle normi ülempiiri) ritletsitiniibi 50 mg või suurema annusega ravitud patsientidest vastavalt 3 patsiendil (0,9%) ja 2 patsiendil (0,6%). Enamik aktiivsuse suurenemise juhte olid mööduvad ning ühelgi juhul ei olnud seetõttu vajalik ravi katkestada.

Lapsed

Ritletsitiniibi uuringutesse koldelise alopeetsiaga patsientidel kaasati kokku 181 noorukit (vanuses 12...< 18 aastat).

Noorukitel täheldatud ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute populatsiooni ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Platseebokontrolliga uuringutes manustati ritletsitiniibi 14 päeva jooksul annustes kuni 800 mg (suukaudne üksikannus) ja kuni 400 mg (mitu suukaudset annust ööpäevas). Mingit spetsiifilist toksilisust ei täheldatud. Üleannustamise korral on soovitatav patsienti jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8). Ritletsitiniibi üleannustamise vastu spetsiifiline antidoot puudub. Ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav.

Farmakokineetika andmed tervetele täiskasvanud vabatahtlikele manustatud kuni 800 mg suukaudse üksikannuse (kaasa arvatud) kohta näitavad, et üle 90% manustatud annusest eritub eeldatavasti 48 tunni jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, Janus-kinaasi (JAK) inhibiitorid, ATC-kood: L04AF08

Toimemehhanism

Ritletsitiniib inhibeerib pöördumatult ja selektiivselt Januse kinaasi (JAK) 3 ja hepatotsellulaarses kartsinoomis ekspresseeritud türosiini kinaasi (TEC) perekonda, blokeerides adenosiintrifosfaadi (*adenosine triphosphate*, ATP) seondumiskoha. Rakkudes inhibeerib ritletsitiniib ühist γ -ahelat sisaldavaid tsütokiine (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 ja IL-21), mis edastavad signaale JAK3-sõltuva ühise γ -ahela retseptori kaudu. Peale selle inhibeerib ritletsitiniib TEC-i kinaasiperekonda, mille tulemusena väheneb NK-rakkude (*natural killer cells*, loomulikud tapjarakud) ja CD8⁺ T-rakkude tsütolüütiline toime.

JAK3 ja TEC-i perekonna vahendatud mõlemad signaalrajad osalevad koldelise alopeetsia patogeneesis, kuigi haiguse täpne patofüsioloogia ei ole veel täpselt teada.

Farmakodünaamilised toimed

Lümfotsüütide alaklassid

Koldelise alopeetsiaga patsientidel on ravi ritletsitiniibiga seotud lümfotsüütide absoluutarvu, CD3 T-lümfotsüütide arvu ning CD4 ja CD8 alaklasside T-lümfotsüütide arvu annusest sõltuva varase vähenemisega. Pärast lümfotsüütide arvu algset vähenemist nende arv teatud määral taastus ja püsis stabiilne kuni 48 nädalat. B-lümfotsüütide (CD19) osas ei täheldatud muutust üheski ravirühmas. Esines NK-rakkude (CD16/56) arvu annusest sõltuv varane vähenemine, mis püsis kuni 48. ravinädalani väiksema arvu juures stabiilne.

Immunoglobuliinid

Koldelise alopeetsiaga patsientidel ei ole ritletsitiniib kuni 48. ravinädalani seotud immunoglobuliinide (Ig)G, IgM ega IgA kliiniliselt oluliste muutustega, mis näitab süsteemse humoraalse immuunsupressiooni puudumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ritletsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga

põhiuuringus (uuring AA-I) patsientidel vanuses 12 aastat ja vanemad, kellel oli peanaha ≥ 50 -protsendilise juuksekaoga koldeline alopeetsia, sealhulgas täielik alopeetsia ja universaalne alopeetsia. Selles uuringus hinnati ka ritletsitiniibi toime sõltuvust annusest. Uuringuperiood koosnes platseebokontrolliga 24-nädalasest perioodist ja 24-nädalasest jätkuperioodist. Uuringus AA-I hinnati kokku 718 patsienti, kes randomiseeriti 48 nädalaks saama ühte järgmistest raviskeemidest: 1) 200 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat ja selle järel 50 mg üks kord ööpäevas 44 nädalat, 2) 200 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat ja selle järel 30 mg üks kord ööpäevas 44 nädalat, 3) 50 mg üks kord ööpäevas 48 nädalat, 4) 30 mg üks kord ööpäevas 48 nädalat, 5) 10 mg üks kord ööpäevas 48 nädalat, 6) platseebo 24 nädalat ja seejärel 200 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat ja seejärel 50 mg üks kord ööpäevas 20 nädalat või 7) platseebo 24 nädalat ja seejärel 50 mg üks kord ööpäevas 24 nädalat.

Uuringus hinnati esmase tulemusnäitajana nende uuritavate osakaalu, kes saavutasid 24. nädalaks SALT-i (*Severity of Alopecia Tool*, alopeetsia raskusastme hindamise vahend) skoori tulemuseks ≤ 10 (peanaha juustega kaetus 90% või rohkem). Peale selle hinnati uuringus teisese olulise tulemusnäitajana PGI-C (*Patient's Global Impression of Change*, patsiendi tajutud üldine muutumine) tulemusi 24. nädalal ning teiseste tulemusnäitajana hinnati samuti SALT-i skoori ≤ 20 (peanaha juustega kaetus 80% või rohkem) ning kulmude ja/või ripsmete tagasikasvu paranemist 24. nädalal.

Näitajad uuringu alguses

Uuringus AA-I hinnati mees- või naissoost patsiente vanuses 12 aastat ja vanemad. Kõigil patsientidel esines koldeline alopeetsia peanaha juuksekaoga $\geq 50\%$ (SALT-i skoor ≥ 50) ilma juuste tagasikasvu tunnusteta eelneva 6 kuu jooksul ja peanaha juustekao praeguse episoodi kestusega ≤ 10 aastat ning puudus muu teadaolev põhjus juuste väljalangemiseks (nt androgeenne alopeetsia).

Kõigis ravirühmades oli naised 62,1%, valgenahalisi 68,0%, aasialasi 25,9% ja mustanahalisi või afroameeriklasi 3,8%. Patsientide keskmine vanus oli 33,7 aastat ja enamik (85,4%) olid täiskasvanud (≥ 18 -aastased). Uuringusse kaasati kokku 105 patsienti vanuses 12...< 18 aastat (14,6%) ja 20 patsienti vanuses 65 aastat ja vanemad (2,8%). SALT-i keskmine (SD, *standard deviation*, standardhälve) skoor uuringu alguses oli ravirühmiti 88,3 (16,87) kuni 93,0 (11,50). Patsientidel, kellel ei olnud uuringu alguses täielikku alopeetsiat / universaalset alopeetsiat, oli SALT-i keskmine skoor uuringu alguses 78,3...87,0. Kõigis ravirühmades olid enamikul patsientidest ebanormaalsed kulmud (83,0%) ja ripsmed (74,7%). Koldelise alopeetsia mediaanne kestus oli 6,9 aastat ja koldelise alopeetsia praeguse episoodi mediaanne kestus oli 2,5 aastat. Randomiseerimine stratifitseeriti täieliku alopeetsia / universaalse alopeetsia järgi, kusjuures 46 protsendil patsientidest oli SALT-i skoor uuringu alguses 100 ja nad klassifitseeriti täieliku alopeetsia / universaalse alopeetsiaga patsientideks.

Kliiniline ravivastus

Võrreldes platseeboga saavutas oluliselt suurem osa 50 mg ritletsitiniibi saanud patsientidest 24. nädalaks SALT-i skoori ≤ 10 (tabel 3). 48. nädalaks suurenes 50 mg ritletsitiniibi saanute hulgas SALT-i skoori ≤ 10 saavutanute osakaal veelgi (joonis 1).

Võrreldes platseeboga saavutas oluliselt suurem osa 50 mg ritletsitiniibi saanud patsientidest 24. nädalaks PGI-C järgi ravivastuse (tabel 3) ning ravivastus paranes veelgi 48. nädala lõpuni (joonis 1).

Võrreldes platseeboga saavutas oluliselt suurem osa 50 mg ritletsitiniibi saanud patsientidest 24. nädalaks SALT-i skoori ≤ 20 (tabel 3). SALT-i skoori ≤ 20 saavutanute osakaal suurenes 48. nädalaks veelgi.

Uuringu alguses ebanormaalsete kulmude ja/või ripsmetega patsientidel, kes said 50 mg ritletsitiniibi, paranes 24. nädalaks kulmude ja/või ripsmete tagasikasv (tabel 3), mis paranes 48. nädalaks veelgi.

Alarühmiti (vanus, sugu, rass, piirkond, kehakaal, haiguse kestus diagnoosimisest alates, praeguse episoodi kestus, eelnev farmakoloogiline ravi) kirjeldatud ravitoimed ühtisid 24. nädalal kogu uuringupopulatsioonis täheldatud tulemustega. Täieliku alopeetsia / universaalse alopeetsia alarühmas oli ravitoime 24. nädalal nõrgem kui mittetäieliku alopeetsia / mitteuniversaalse alopeetsia alarühmas.

Noorukitel vanuses 12...< 18 aastat kirjeldatud ravitoimed 24. nädalal ühtisid kogu uuringupopulatsioonis täheldatud tulemustega.

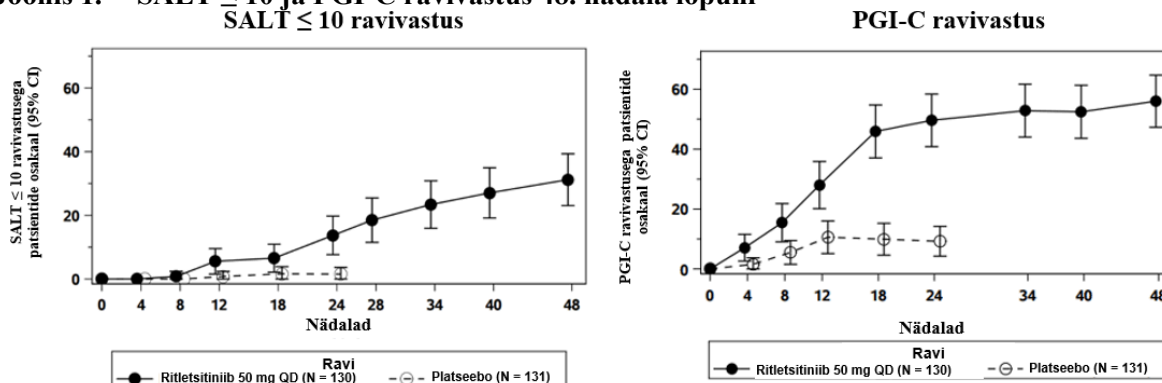
Tabel 3. Ritletsitiniibi efektiivsuse tulemused 24. nädalal

Tulemusnäitaja	Ritletsitiniib 50 mg üks kord ööpäevas (N = 130) Ravivastuse saavutanute %	Platseebo (N = 131) Ravivastuse saavutanute %	Erinevus platseebost (95% CI)
Ravivastus SALT $\leq 10^{a, b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Ravivastus PGI-C järgi ^{b, c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Ravivastus SALT $\leq 20^{d, e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Ravivastus EBA järgi ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Ravivastus ELA järgi ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Lühendid: EBA (*eyebrow assessment*) = kulmude hindamine, ELA (*eyelash assessment*) = ripsmete hindamine, CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik, N = patsientide koguarv, PGI-C (*Patient's Global Impression of Change*) = patsiendi tajutud üldine muutumine, SALT (*Severity of Alopecia Tool*) = alopeesia raskusastme hindamise vahend

- Ravivastuse SALT ≤ 10 saavutanud patsientidel esines juuste väljalangemine $\leq 10\%$ peanahalt. SALT-i skoor jääb vahemikku 0...100, kus 0 tähendab, et juuste väljalangemine peanahalt puudub, ja 100 tähendab, et kõik peanaha juuksed on välja langenud.
- Statistiliselt oluline koos hargnevuse suhtes korrigeerimisega.
- PGI-C järgi ravivastuse saavutanud patsientidel paranes skoor mõõdukalt või oluliselt, lähtudes 7-punktilisest skaalast vahemikus „oluliselt paranenud“ kuni „oluliselt halvenenud“.
- Ravivastuse SALT ≤ 20 saavutanud patsientidel esines juuste väljalangemine $\leq 20\%$ peanahalt. SALT-i skoor jääb vahemikku 0...100, kus 0 tähendab, et juuste väljalangemine peanahalt puudub, ja 100 tähendab, et kõik peanaha juuksed on välja langenud.
- Statistiliselt oluline.
- Ravivastus EBA järgi on määratletud kui uuringu alguses ebanormaalsete kulmudega patsientidel EBA skoori vähemalt 2-punktiline paranemine 4-punktilisel skaalal võrreldes uuringu algusega või normaalne EBA skoor.
- Ravivastus ELA järgi on määratletud kui uuringu alguses ebanormaalsete ripsmetega patsientidel ELA skoori vähemalt 2-punktiline paranemine 4-punktilisel skaalal võrreldes uuringu algusega või normaalne ELA skoor.

Joonis 1. SALT ≤ 10 ja PGI-C ravivastus 48. nädala lõpuni



Lühendid: CI = usaldusvahemik, N = patsientide koguarv, PGI-C = patsiendi tajutud üldine muutumine, QD (*quaque die*) = üks kord ööpäevas, SALT = alopeesia raskusastme hindamise vahend

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ritletsitiniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta koldelise alopeetsia ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ritletsitiniibi absoluutne suukaudne biosaadavus on ligikaudu 64%. Tuginedes märgistatud toimeaine suukaudsele ja intravenoossele manustamisele, oli märgistatud ühendite suhteline eritumine uriiniga (suukaudse/intravenoosse manustamise korral) ligikaudu 89%, mis näitab, et imendunud fraktsioon (f_a) on suur. Tippkontsentratsioon plasmas saavutati ligikaudu 1 tunni jooksul pärast mitme suukaudse annuse võtmist. Toit ei avalda kliiniliselt olulist mõju ritletsitiniibi imendumisele, sest suure rasvasisaldusega toit vähendas ritletsitiniibi C_{max} -i ~32% ja suurendas AUC_{inf} -i ~11%. Platseebokontrolliga uuringutes manustati ritletsitiniibi sõltumata toidust (vt lõik 4.2).

In vitro on ritletsitiniib P-glükoproteiini (P-gp) ja BCRP substraat. Kuna ritletsitiniibi imendunud fraktsioon (f_a) on suur ja nii C_{max} kui ka AUC suurenevad annusega (üksikannuse vahemikus 20...200 mg) proportsionaalselt, siis ei eeldata, et P-gp ja BCRP mõjutaksid tähenduslikul määral ritletsitiniibi imendumist.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist on ritletsitiniibi jaotusruumala ligikaudu 74 l. Ligikaudu 14% tsirkuleerivast ritletsitiniibist on seondunud plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Ritletsitiniibi vere/plasma vahelise jaotumise suhe on 1,62. Ritletsitiniib on kovalentne inhibiitor, mis võib seonduda sihtmärgiks mitteolevate valkudega, nagu MAP2K7, DOCK10, albumiin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 ja UGT1A4, millest mõnega seondumine võib olla kliiniliselt oluline ravimite koostoimete puhul (vt lõik 4.5).

Biotransformatsioon

Ritletsitiniibi metabolismi vahendavad glutatiooni S-transferaasi (GST: tsütosooli GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 ja eikosanoidide ning glutatiooni metabolismis osalevad mikrosoomide membraaniga seotud valgud (*membrane associated proteins involved in eicosanoid and glutathione metabolism*; MAPEG) 1/2/3) ja CYP ensüümide (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 ja CYP2C9) mitmed isovormid, kusjuures ükski kliirensitee ei moodusta üle 25% kogukliirensist. Seega on vähetõenäoline, et selektiivset metaboolset rada inhibeerivad ravimpreparaadid mõjutaksid ritletsitiniibi süsteemset ekspositsiooni. Transporterite spetsiifilised inhibiitorid tõenäoliselt ei põhjusta kliiniliselt olulisi muutusi ritletsitiniibi biosaadavuses.

Inimestel tehtud radiomärgistusuuringus oli ritletsitiniib suukaudse manustamise järel kõige levinum tsirkuleeriv ühend (30,4% tsirkuleerivast radioaktiivsusest), millele järgnes farmakoloogiliselt inaktiivne peamine tsüsteiiniga konjugeeritud metaboliit M2 (16,5%).

Eritumine

Ritletsitiniib eritub peamiselt metaboolsete kliirensimehhanismidega; ligikaudu 4% annusest eritub muutumatul kujul toimeainena uriiniga. Ligikaudu 66% radiomärgistatud ritletsitiniibist eritub uriiniga ja 20% roojaga. Mitme suukaudse annuse manustamise järel saavutati mittepüsiva farmakokineetika tõttu tasakaaluseisund ligikaudu 4. päeval. Tasakaaluseisundi farmakokineetika parameetrid AUC_{tau} ja C_{max} näisid suurenevat kuni 200 mg annuseni ligikaudu annusest sõltuvalt, kusjuures keskmine terminaalne poolväärtusaeg varieerus vahemikus 1,3...2,3 tundi.

Patsientide erirühmad

Kehakaal, sugu, genotüüp, rass ja vanus

Kehakaal, sugu, GST P1, M1 ja T1 genotüüp; rass ega vanus ei avaldanud kliiniliselt tähenduslikku toimet ritletsitiniibi ekspositsioonile.

Noorukid (vanuses $\geq 12... < 18$ aastat)

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal puudus kliiniliselt oluline erinevus ritletsitiniibi ekspositsioonis noorukitel võrreldes täiskasvanutega.

Lapsed (< 12-aastased)

Ritletsitiniibi farmakokineetika lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud.

Neerukahjustus

AUC₂₄ ja C_{max} olid raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) < 30 ml/min) vastavalt ligikaudu 55% ja 44% suuremad võrreldes sarnaste, aga normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Seda kinnitasid populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused. Neid erinevusi ei peeta kliiniliselt olulisteks. Ritletsitiniibi ei uuritud kerge (eGFR 60...< 90 ml/min) ega mõõduka (eGFR 30...< 60 ml/min) neerukahjustusega patsientidel. Tuginedes raske neerukahjustusega patsientide kohta saadud andmetele, ei eeldata nendel patsientidel ritletsitiniibi ekspositsiooni kliiniliselt olulist suurenemist. Osalejate eGFR-i määramiseks ja neerufunktsiooni klassifitseerimiseks kasutati MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*, dieedi modifitseerimine neeruhaiguse korral) valemit.

Ülaltoodud kaalutlusi arvestades ei ole kerge, mõõduka ega raske neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada. Ritletsitiniibi ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega ega neerusiirikuga patsientidel (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Mõõduka (Childi–Pugh' B-staadium) maksakahjustusega patsientidel suurenes ritletsitiniibi AUC₂₄ 18,5% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatega. Kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi–Pugh' A-staadium) ei ole ritletsitiniibi uuritud. Tuginedes mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta saadud andmetele, ei eeldata nendel patsientidel ritletsitiniibi ekspositsiooni kliiniliselt olulist suurenemist. Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2). Ritletsitiniibi ei ole uuritud raske maksakahjustusega (Childi–Pugh' C-staadium) patsientidel (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldtoksilisus

Mittekliinilistes toksilisuse uuringutes täheldati lümfotsüütide arvu vähenemist ning lümfoidsete rakkude arvu vähenemist immuun- ja hematolümfopoeetiliste süsteemide organites ja kudedes, mida seostati ritletsitiniibi farmakoloogiliste omadustega (JAK3/TEC-i inhibeerimisega).

Ritletsitiniibi krooniline manustamine Inglise madalajalgsetele hagijatele põhjustas aksonaalse düstroofia tekke annustes, millest tekkinud süsteemne ekspositsioon on vähemalt 7,4 korda suurem kui ritletsitiniibi 50 mg ööpäevase annusega saavutatav eeldatav ekspositsioon patsientidel (seondumata toimeainega saavutatud AUC₂₄ põhjal). Aksonaalne düstroofia on eeldatavalt seotud seondumisega sihtmärgiks mitteolevate neuronaalsete valkudega. Ei ole teada, kas aksonaalne düstroofia tekkis koertel ka väiksema süsteemse ekspositsiooni korral. Aksonaalset düstroofiat seostati neuroloogilise kuulmislangusega sellise süsteemse ekspositsiooni korral, mis on 33 korda suurem kui ritletsitiniibi 50 mg ööpäevase annusega saavutatav eeldatav ekspositsioon patsientidel (seondumata toimeainega saavutatud AUC₂₄ põhjal). Kuigi need muutused koertel taandusid pärast ritletsitiniibi manustamise lõpetamist, ei saa kroonilise kasutamise korral riski patsientidele täielikult välistada (vt lõik 4.4).

Genotoksilisus

Ritletsitiniib ei olnud mutageensuse uuringutes bakteritel (Amesi analüüsis) mutageenne. Ritletsitiniib ei ole roti luuüdi mikrotoomade *in vivo* analüüsi tulemuste põhjal aneugeenne ega klastogeenne ekspositsiooni juures, mis on 130 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC.

Kartsinogeensus

6-kuulises tumorigeensuse uuringus Tg.ras H2 hiirtel, kellele manustati ritletsitiniibi annustes, millest tekkinud ekspositsioon on 11 korda suurem inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatavast AUC-st, tõendeid tumorigeensuse kohta ei täheldatud. Rottidel tehtud 2-aastases kartsinogeensuse uuringus täheldati emastel rottidel healoomuliste tümoomide ja isastel rottidel kilpnäärme healoomuliste follikulaarsete adenoomide esinemissageduse suurenemist pärast ritletsitiniibi manustamist annustes, millest tekkinud ekspositsioon on 29 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC. Ritletsitiniibi sellise ekspositsiooni korral ei saa välistada pahaloomuliste tümoomide suuremat esinemissagedust emastel rottidel. Ritletsitiniibiga seotud tümoomide ega kilpnäärme follikulaarseid adenoomide ei täheldatud annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon on 6,3 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Ritletsitiniibil puudus toime emaste rottide fertiilsusele annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon on 55 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC. Toimeid isaste rottide fertiilsusele (embrüote suurem implantatsioonieelne hukkumine, mis põhjustas implantatsioonikohtade väiksema arvu ja vastavalt pesakonna suuruse vähenemise toimeainet mittesaanud emastel rottidel, keda paaritati ritletsitiniibi saanud isaste rottidega) täheldati annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon on 55 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC. Ritletsitiniibil puudus toime isaste rottide fertiilsusele annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon on 14 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC. Rottide fertiilsuse uuringus ei täheldatud ühegi annuse korral toimeid spermatogeneesile (spermide arvule, tootmise kiirusele, liikuvusele ja morfoloogiale).

Tiinetel rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuringus põhjustas ritletsitiniibi suukaudne manustamine 6. kuni 17. tiinuspäeval loote luustiku malformatsioone ja variatsioone ning loote väiksemat kehakaalu annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 49 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC või sellega võrdne (vt lõik 4.3). Toimed embrüofetaalsele arengule puudusid annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 16 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC.

Tiinetel küülikutel tehtud embrüofetaalse arengu uuringus põhjustas ritletsitiniibi suukaudne manustamine 7. kuni 19. tiinuspäeval loote väiksemat keskmist kehakaalu ja vistseraalsete ja luustiku malformatsioonide ning luustiku variatsioonide suuremat esinemissagedust annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 55 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC (vt lõik 4.3). Toimed embrüofetaalsele arengule puudusid annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 12 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringus põhjustas ritletsitiniibi suukaudne manustamine 6. tiinuspäevast kuni 20. laktatsioonipäevani arengutoksilisust, sealhulgas väiksem postnataalne elulemus, järglaste väiksem kehakaal ja sekundaarne arengu hilistumine annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 41 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC (vt lõik 4.3). F1-põlvkonna aretatud emasloomadel oli

kollaskehade keskmine arv väiksem annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 41 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC. Toimed pre- ja postnataalsele arengule puudusid annuste puhul, millest tekkinud ekspositsioon oli 14 korda suurem kui inimesele soovitatava maksimaalse annuse korral seondumata toimeainega saavutatav AUC.

Noortel rottidel tehtud toksilisuse uuringus ei seostatud ritletsitiniibi suukaudset manustamist 10. kuni 60. postnataalsel päeval (võrreldav inimesel ajavahemikuga imikueast noorukieani) toimetega närvisüsteemile ega luustikule.

Laktatsioon

Pärast ritletsitiniibi manustamist lakteerivatele rottidele oli ritletsitiniibi kontsentratsioon piimas aja jooksul suurem kui plasmas, kusjuures keskmine piima ja plasma AUC-de suhe oli 2,2 (vt lõik 4.3).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kõvakapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Glütserooldibehenaat

Kõvakapsli kest

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Briljantsinine FCF (E133)

Tint

Šellak
Propüleenglükool
Kontsentreeritud ammoniaagilahus
Must raudoksiid (E172)
Kaaliumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudel silikageelist desikandi ja polüpropüleensulguriga, mis sisaldab 28 kõvakapslit.

OPA/Al/PVC/Al blistrid, mis sisaldavad 10 kõvakapslit. Üks pakend sisaldab 30 või 90 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne ritletsitiniibi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kooskõlastama õppeprogrammi sisu ja vormi, sh teabe edastamise kanalid, levitusviisid ja programmi mis tahes teised aspektid.

Õppeprogrammi eesmärk on suurendada teadlikkust ravimi ohutusprobleemidest, eriti seoses infektsioonidega (sh võõtohatis ja tõsised ning oportunistlikud infektsioonid), trombembooliliste tüsistustega, sealhulgas süvaveenitromboos, kopsuarteri trombemboolia ja arteriaalne tromboos, tõsised kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed, pahaloomuliste haigustega, neurotoksilisusega ja emakasisesest ekspositsioonist tingitud embrüofetaalsest toksilisusest.

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus ritletsitiniibi turustatakse, jagatakse kõigile ravimit määrata ja väljastada võivatele tervishoiutöötajatele ning eeldatavasti ritletsitiniibi kasutavatel patsientidele/hooldajatele järgmised õppematerjalid ja nimetatud isikutele tagatakse juurdepääs neile mõeldud õppematerjalidele.

Arsti õppematerjal peab sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõte
- Pakendi infoleht
- Juhend tervishoiutöötajale
- Patsiendikaart

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmisi olulisi põhipunkte.

- Selgitus, kuidas tervishoiutöötaja peab teavitama patsienti patsiendikaardi olulisusest.
- *Infektsioonide (sh võõrohatis ja tõsised või oportunistlikud infektsioonid) võimalik risk*
 - Selgitus, et Litfulot ei tohi kasutada aktiivse tõsise infektsiooniga patsientidel.
 - Selgitus infektsiooniriski kohta ravi ajal Litfuloga.
 - Selgitus, et ritletsitiniibi väljakirjutamisel soovitatakse kaaluda infektsioonide riskitegureid, sealhulgas eakate vanust ja diabeeti.
 - Üksikasjalik teave selle kohta, kuidas vähendada infektsiooniriski spetsiifiliste kliiniliste meetmetega (milliseid laboratoorseid näitajaid tuleb kontrollida ravi alustamiseks Litfuloga; sõeltestimine TB suhtes, sõeltestimine viirushepatiitide suhtes ja kui infektsioon ei allu tavaravile, siis Litfuloga ravi ajutine katkestamine, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla).
 - Selgitus, et ravi ajal või vahetult enne ravi tuleb vältida vaktsineerimist nõrgestatud elusvaktsiinidega ning näited nõrgestatud elusvaktsiinidest.
- *Trombembooliliste tüsistuste, sealhulgas süvaveenitromboosi, kopsuarteri trombemboolia ja arteriaalse tromboosi võimalik risk*
 - Selgitus, et Litfuloga tehtud uuringutes on täheldatud venoosse ja arteriaalse trombemboolia, sealhulgas tõsiste kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete juhte.
 - Üksikasjalik teave võimaliku riski vähendamise võimaluste kohta: Litfulo kasutamisel teadaolevate trombemboolia riskiteguritega patsientidel on vajalik ettevaatus. Trombemboolia kahtlusega patsientidel soovitatakse ravi Litfuloga katkestada ja patsiendi seisundit kohe hinnata. Patsientidel enne Litfuloga ravi alustamist tuleb kaaluda raviga seotud riske ja kasu.
- *Võimalik pahaloolumulise kasvaja risk*
 - Selgitus, et Litfuloga tehtud uuringutes on täheldatud pahaloolumulisi kasvajaid, sealhulgas mittemelanoomset nahavähki.
 - Üksikasjalik teave, kuidas vähendada võimalikku riski spetsiifiliste kliiniliste meetmetega (et enne Litfuloga ravi alustamist teadaoleva pahaloolumulise kasvajaga patsientidel või Litfuloga ravi jätkamise kaalumisel patsientidel, kellel on tekkinud pahaloolumuline kasvaja, tuleb kaaluda Litfuloga ravi riske ja kasu ning et patsientidele, kellel on suurem nahavähi tekkerisk, soovitatakse perioodiliselt nahka kontrollida).
- *Võimalik neurotoksilisuse risk*
 - Selgitus, et ritletsitiniibi kroonilisel manustamisel Inglise madalajalgsetele hagijatele on täheldatud aksonaalse düstroofia teket annustes, millest tekkinud süsteemne ekspositsioon on vähemalt 7,4 korda suurem kui ritletsitiniibi 50 mg ööpäevase annusega saavutatav eeldatav ekspositsioon patsientidel. Aksonaalset düstroofiat on seostatud neuroloogilise kuulmislangusega sellise süsteemse ekspositsiooni korral, mis on 33 korda suurem kui ritletsitiniibi 50 mg ööpäevase annusega saavutatav eeldatav ekspositsioon patsientidel. Kuigi need muutused koertel taandusid pärast ritletsitiniibi manustamise lõpetamist, ei saa kroonilise kasutamise korral riski patsientidele täielikult välistada. Olemasolevad kliinilised andmed ei ole näidanud toimet neuroloogilistele või audioloogilistele funktsioonidele.
 - Üksikasjalik teave, kuidas vähendada neurotoksilisuse riski: seletamatute neuroloogiliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi Litfuloga katkestada.
- *Võimalik embrüofetaalne toksilisus emakasisese ekspositsiooni tagajärjel*
 - Selgitus, et Litfulo kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
 - Üksikasjalik selgitus, kuidas vähendada fertiilses eas naistel raseduse ajal ekspositsiooniriski, tuginedes alljärgnevale. Litfulo on vastunäidustatud raseduse ajal. Fertiilses eas naistele tuleb soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist

nii ravi ajal kui ka 1 kuu pärast Litfulo manustamise lõpetamist. Patsientidele tuleb soovitada, et raseduse kahtluse või kinnitatud raseduse korral tuleb kohe teavitada oma tervishoiutöötajat.

Patsiendi teabematerjal peab sisaldama:

- Pakendi infoleht
- Patsiendikaart
- **Patsiendikaart** peab sisaldama järgmisi olulisi teemasid.
 - Litfulo kirjeldus (st mis ravim see on ja milleks seda kasutatakse).
 - Litfulo määranud arsti kontaktandmed.
 - Selgitus, et patsient peab patsiendikaarti endaga alati kaasas kandma ja näitama seda temaga tegelevatele tervishoiutöötajatele (st tervishoiutöötajatele, kes ei ole Litfulot määranud; erakorralise meditsiini osakonna tervishoiutöötajatele jne).
 - Infektsioonide nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, et nad teaksid tervishoiutöötaja poole pöörduda.
 - Selgitus patsiendile ja tervishoiutöötajatele elusvaktsiinidega vaksineerimisega seotud riskide kohta, kui need manustatakse vahetult enne ravi Litfuloga või selle ajal, koos näidetega elusvaktsiinidest.
 - Meeldetuletus vähiriski kohta. Meeldetuletus seoses nahavähiga, et annaksid oma arstile teada, kui nad märkavad ükskõik millist uut moodustist nahal.
 - Trombemboolia, sealhulgas trombid veenides (süvaveenitromboosi) või kopsudes (kopsuemboolia) ja trombid arteris (arteriaalne tromboos), südames (südamelihase infarkt), ajus (insult) või silmas (nägemiskadu ühes silmas), arteriaalse tromboosi nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, et nad teaksid kohe tervishoiutöötaja poole pöörduda.
 - Selgitus, et ravi Litfuloga tuleb lõpetada seletamatute neuroloogiliste sümptomite ilmnemisel.
 - Selgitus, et Litfulo kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.
 - Selgitus, kuidas vähendada rasedusaegse ekspositsiooni riski viljastumisvõimelistel naistel, lähtudes alljärgnevast:
 - Litfulo on raseduse ajal vastunäidustatud; viljastumisvõimelistele naistele tuleb soovitada Litfuloga ravi ajal ja vähemalt üks kuu pärast viimase annuse manustamist efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ning patsientidele tuleb rasestumise kahtluse või kinnitatud raseduse korral soovitada kohest tervishoiutöötaja teavitamist.
 - Meeldetuletus kasutada rasestumisvastaseid vahendeid, et Litfulo on raseduse ajal vastunäidustatud ja teavitada oma tervishoiutöötajaid, kui nad rasestuvad Litfulo võtmise ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRITE KARP – 50 MG KÕVAKAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Litfulo 50 mg kõvakapslid
ritlecitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab ritletsitiniibtosilaati, mis vastab 50 mg ritletsitiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. (Lisateavet lugege pakendi infolehest.)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kõvakapslit
90 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Mitte poolitada, purustada ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBRID

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Litfulo 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT – 50 MG KÕVAKAPSLID****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Litfulo 50 mg kõvakapslid
ritlecitinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab ritletsitiniibtosilaati, mis vastab 50 mg ritletsitiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. (Lisateavet lugege pakendi infolehest.)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Mitte poolitada, purustada ega närida.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1755/001 28 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Litfulo 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID 50 MG KAPSLITELE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Litfulo 50 mg kõvakapslid
ritlecitinibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pfizer Europe MA EEIG (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Litfulo 50 mg kõvakapslid ritletsitiniib (*Ritlecitinibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendikaardi, mis sisaldab olulist ohutusala teavet, mida peate teadma. Kandke patsiendikaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Litfulo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Litfulo võtmist
3. Kuidas Litfulot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Litfulot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Litfulo ja milleks seda kasutatakse

Litfulo sisaldab toimeainet ritletsitiniibi. Seda kasutatakse raske koldelise alopeetsia (juuste väljalangemise) raviks täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad. Koldeline alopeetsia on haigus, mille korral organismi enda immuunsüsteem ründab karvanääpse, põhjustades põletikku, mis viib juuste ja karvade väljalangemiseni peanahalt, näolt ja/või keha teistelt osadelt.

Litfulo toimel väheneb karvanääpsu põletikus osalevate ensüümide (nimetatakse JAK3 ja TEC-i kinaasideks) aktiivsus. See vähendab põletikku, taastades karvade kasvu koldelise alopeetsiaga patsientidel.

2. Mida on vaja teada enne Litfulo võtmist

Litfulot ei tohi võtta

- Kui olete ritletsitiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on praegu tõsine nakkus (infektsioon), sealhulgas tuberkuloos.
- Kui teil on rasked maksprobleemid.
- Kui olete rase või toidate last rinnaga (vt lõik „Rasedus, rasestumisvastased vahendid, imetamine ja viljakus“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage enne Litfuloga ravi alustamist ja ravi ajal nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on nakkus (infektsioon) (võimalikud nähud võivad olla palavik, higistamine, külmavärinad, lihasevalud, köha, õhupuudus/hingeldus, veri rögas, kaalulangus, kõhulahtisus, kõhuvalu, kõrvetustunne urineerimisel, tavapärasest sagedam urineerimine, väga suur väsimus). Litfulo

võib vähendada teie organismi võimet võidelda nakkuste vastu ja süvendada olemasolevat nakkust või suurendada uue nakkuse tekke tõenäosust;

- teil on diabeet või olete vanem kui 65 aastat, teil võib olla suurenenud risk nakkuste tekkeks;
- teil on või on varem olnud tuberkuloos või olete olnud tuberkuloosiga isiku lähikontaktne või kui te elate või reisite piirkondades, kus tuberkuloos on väga sage. Teie arst teeb enne ravi alustamist Litfuloga teile tuberkuloosianalüüsi ja võib ravi ajal teha kordusanalüüse;
- teil on varem olnud herpesviiruse nakkus (nagu tuulerõuged või vöötohatis), sest Litfulo võib põhjustada selle tagasitulekut. Teatage oma arstile, kui teil tekib valulik villiline nahalööve, kuna see võib olla vöötohatise näht;
- teil on kunagi olnud B- või C-hepatiit. Teie arst teeb enne ravi alustamist Litfuloga teile hepatiidianalüüsid ja võib ravi ajal teha kordusanalüüse;
- teil on vähkkasvaja või on olnud mis tahes vähkkasvaja – ei ole selge, kas Litfulo suurendab vähkkasvaja tekkeriski. Arst arutab teiega, kas ravi selle ravimiga sobib teile ja kas ravi ajal on vajalik regulaarne kontroll, sealhulgas naha kontrollimine;
- teil on kunagi olnud trombe (verehüübed) jalaveenides (süvaveenitromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia). Teatage oma arstile, kui teil tekib valulik turse jalas, valu rindkeres või õhupuudus/hingeldus, sest need võivad olla veenidesse tekkinud trombide nähud;
- teil on kunagi olnud trombe (verehüübed) silma arteris (võrkkestaarteri ummistus) või südames (südamelihase infarkt). Teatage oma arstile, kui teil tekivad äkilised muutused nägemises (hägune nägemine, osaline või täielik nägemiskadu), valu rinnus, õhupuudus/hingeldus, sest need võivad olla arterites olevate trombide nähud;
- teid on hiljuti vaksineeritud või kavatsete lasta ennast vaksineerida – Litfulo kasutamise ajal ei ole soovitatav kasutada teatud vaktsiine (elusvaktsiine). Kontrollige oma arsti käest, kas kõik vaksineerimised on kehtivad ja kas te vajate enne ravi alustamist Litfuloga täiendavat vaksineerimist, sealhulgas vaksineerimist vöötohatise vastu;
- teil esinevad Litfulo võtmise ajal närvisüsteemi probleemist tingitud seletamatud sümptomid. Arst arutab teiega, kui ravi on vaja katkestada.

Täiendavad laboratoorsed analüüsid

Enne ja ligikaudu 4 nädalat pärast ravi alustamist Litfuloga teeb arst teile vereanalüüse, et kontrollida, kas teie vere valgeliblede (leukotsüütide) ja vereliistakute (trombotsüütide) arv on väike, ja võib vajadusel ravi kohandada.

Lapsed

See ravim ei ole heaks kiidetud kasutamiseks alla 12 aasta vanustel lastel, sest Litfulo ohutus ja kasu selles vanuserühmas ei ole veel tõestatud.

Muud ravimid ja Litfulo

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti teatage enne Litfulo võtmist oma arstile või apteekrile, kui võtate mis tahes ravimeid, millega ravitakse:

- ärevus ja unehäired (nt midasolaam);
- südamerütmihäired (nt kinidiin);
- podagra (nt kolhitsiin);
- organsiiriku äratõukereaktsiooni ennetamine või ravi (nt tsüklosporiin, everoliimus, takroliimus või siroliimus);
- migreen (nt dihidroergotamiin ja ergotamiin);
- skisofreenia ja krooniline psühhos (nt pimosiid);
- astma (nt teofülliin);
- lihasekrampid (spasmid) (nt tisanidiin);
- idiopaatiline kopsufibroos (nt pirfenidoon).

Litfulo võib suurendada nende ravimite kogust teie veres.

Kui mõni eespool nimetatutest kehtib teie kohta või kui te ei ole kindel, pidage enne Litfulo võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid naistel

Kui te olete viljastumisvõimeline naine, peate ravi ajal Litfuloga ja vähemalt üks kuu pärast viimase raviannuse võtmist kasutama mõnda efektiivset rasestumisvastast vahendit. Arst võib anda teile nõu sobivate rasestumisvastaste vahendite kohta.

Rasedus

Litfulot ei tohi kasutada, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. See ravim võib loodet kahjustada. Teatage kohe oma arstile, kui olete ravi ajal rasestunud või arvate end olevat rasestunud.

Imetamine

Litfulot ei tohi kasutada imetamise ajal, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima või mõjutab rinnaga toidetavat imikut. Peate koos arstiga otsustama, kas jätkate rinnaga toitmist või selle ravimi kasutamist.

Viljakus

Ei ole teada, kas Litfulo vähendab viljastumisvõimeliste naiste või viljastamisvõimeliste meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Litfulo ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Litfulo sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Litfulot võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 50 mg üks kord ööpäevas suu kaudu.

Kapsel tuleb alla neelata tervelt koos veega. Kapslit ei tohi enne neelamist avada, purustada ega närida, sest see võib muuta organismi jõudva ravimi kogust.

Kapsli võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate Litfulot rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Litfulot rohkem, kui ette nähtud, võtke ühendust oma arstiga. Teil võivad tekkida mõned lõigus 4 kirjeldatud kõrvaltoimed.

Kui te unustate Litfulot võtta

- Kui annus jääb vahele, võtke see niipea, kui teile meenub, välja arvatud juhul, kui järgmise annuse võtmiseni on alla 8 tunni.
- Kui järgmise annuse võtmiseni on jäänud alla 8 tunni, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ning võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui kapsel jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Litfulo võtmise

Litfulo võtmist ei tohi lõpetada ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui peate Litfulo võtmise lühikeseks ajaks (mitte kauemaks kui 6 nädalaks) katkestama, on peanaha juuste väljalangemise risk väike.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil tekivad järgmiste haigusseisundite nähud:

- võõtohatish – valulik villiline nahalööve koos palavikuga või ilma;
- kublad (nõgeslööve) – sügelev nahalööve.

Muud kõrvaltoimed

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- nina, kurgu või hingetoru nakkused;
- kõhulahtisus;
- pearinglus;
- akne;
- lööve (muu peale kuplase/nõgeslööbe ja võõtohatise);
- juukse- või karvafollikulite (karvanääpsude) põletik (paistetus), mis võib sügeleda või olla valulik (follikuliit);
- kreatiini fosfokinaasiks nimetatava ensüümi aktiivsuse suurenemine, mida näitab vereanalüüs (kreatiini fosfokinaasi aktiivsuse suurenemine veres).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- vereliistakute väike arv, mida näitab vereanalüüs (trombotsüütide arvu vähenemine);
- vere valgeliblede väike arv, mida näitab vereanalüüs (lümfotsüütide arvu vähenemine);
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Litfulot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil, pudelil või blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Litfulo sisaldab

- Toimeaine on ritletsitiniib.
Üks kõvakapsel sisaldab ritletsitiniibtosilaati, mis vastab 50 mg ritletsitiniibile.
- Teised koostisosad on:
kõvakapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, krospovidoon, glütseroolidibehenaat (vt lõik 2 „Litfulo sisaldab laktoosmonohüdraati“);
kõvakapsli kest: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), briljantsinine FCF (E133);
tint: šellak, propüleenglükool, kontsentreeritud ammoniaagilahus, must raudoksiid (E172), kaaliumhüdrokksiid.

Kuidas Litfulo välja näeb ja pakendi sisu

Litfulo 50 mg läbipaistmatutel kõvakapslitel on kollane korpus ja sinine kaas, need on ligikaudu 16 mm pikad ja 6 mm läbimõõduga ning korpusel on musta tindiga trükitud „RCB 50“ ja kaanel „Pfizer“.

50 mg kõvakapslid on saadaval suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudelites, millel on polüpropüleenist sulgur ja mis sisaldavad 28 kõvakapslit, või OPA/Al/PVC/Al blistrites, mis sisaldavad 30 või 90 kõvakapslit. Pudel sisaldab silikageeliga desikanti, mida kasutatakse kapslite kuivana hoidmiseks. Silikageeliga desikanti mitte alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
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 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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.