

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Litfulo 50 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ritlecitiniba u obliku ritlecitinibtosilata.

### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 21,27 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Neprozirne tvrde kapsule, žutog tijela s plavom kapicom, približne duljine od 16 mm i širine od 6 mm, na čijem je tijelu otisnuto „RCB 50“, a na kapici „Pfizer“ u crnoj boji.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Litfulo je indiciran za liječenje teške alopecije areate u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i pratiti zdravstveni radnik iskusan u dijagnosticiranju i liječenju alopecije areate.

#### Doziranje

Preporučena doza je 50 mg jedanput na dan.

Omjer koristi i rizika liječenja treba iznova procjenjivati u pravilnim vremenskim razmacima za svaki pojedini slučaj.

Treba razmotriti prekid primjene lijeka kod bolesnika u kojih nema dokaza terapijske koristi nakon 36 tjedana.

**Tablica 1. Laboratorijska mjerenja i smjernice za praćenje**

Laboratorijska mjerenja	Smjernice za praćenje	Djelovanje
Broj trombocita	Prije početka liječenja, 4 tjedna nakon početka liječenja, a nakon toga prema rutinskoj obradi bolesnika.	Liječenje treba trajno prekinuti ako je broj trombocita $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
Limfociti		Liječenje treba privremeno prekinuti ako je $\text{ABL} < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ te se može ponovno započeti ako vrijednost ABL-a ponovno bude iznad navedene vrijednosti.

Kratice: ABL = apsolutni broj limfocita

#### *Početak liječenja*

Liječenje ritlecitinibom ne smije se započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ili brojem trombocita  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$  (vidjeti dio 4.4).

#### *Privremeni ili trajni prekid liječenja*

Ako se u bolesnika javi ozbiljna infekcija ili oportunistička infekcija, primjenu ritlecitiniba treba privremeno prekinuti dok se infekcija ne stavi pod kontrolu (vidjeti dio 4.4).

Možda će biti potreban privremeni ili trajni prekid liječenja radi zbrinjavanja hematoloških abnormalnosti, kako je opisano u tablici 1.

Ako je potreban privremeni prekid liječenja, mali je rizik od značajnog gubitka dlaka na vlasištu koje su ponovno izrasle nakon privremenog prekida liječenja kraćeg od 6 tjedana.

#### *Propuštene doze*

Ako je doza propuštena, preporučuje se da bolesnik uzme dozu što je prije moguće, osim u slučaju da je preostalo manje od 8 sati do sljedeće doze jer tada bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Nakon toga treba nastaviti s doziranjem u redovito, predviđeno vrijeme.

#### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Ritlecitinib nije ispitan u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ni u bolesnika s presađenim bubregom te se stoga njegova primjena ne preporučuje u tih bolesnika.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Ritlecitinib je kontraindiciran u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina.

##### *Pedijatrijska populacija*

Nije potrebna prilagodba doze u adolescenata u dobi od 12 do  $< 18$  godina.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Litfulo u djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Litfulo se uzima jedanput na dan sa ili bez hrane.

Kapsule se moraju progutati cijele i ne smiju se zdrobiti, prelomiti ili žvakati, jer te metode primjene nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivne ozbiljne infekcije, uključujući tuberkulozu (vidjeti dio 4.4)
- Teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.2)
- Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6)

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Ozbiljne infekcije

Prijavljene su ozbiljne infekcije u bolesnika koji su primali ritlecitinib. Najčešće ozbiljne infekcije bile su apendicitis, infekcija COVID-19 (uključujući upalu pluća) i sepsa. Liječenje ritlecitinibom ne smije se započeti u bolesnika s aktivnom, ozbiljnom infekcijom (vidjeti dio 4.3).

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti u bolesnika:

- s kroničnom ili rekurentnom infekcijom,
- koji su bili izloženi tuberkulozi,
- s anamnezom ozbiljne ili oportunističke infekcije,
- koji su boravili ili putovali u područja endemske tuberkuloze ili endemske mikoze, ili
- koji imaju osnovna stanja koja ih mogu učiniti sklonima infekciji.

Bolesnike treba pomno nadzirati radi mogućeg razvoja znakova i simptoma infekcije tijekom i nakon liječenja ritlecitinibom. Liječenje treba privremeno prekinuti ako bolesnik razvije ozbiljnu ili oportunističku infekciju. Bolesnik koji razvije novu infekciju tijekom liječenja ritlecitinibom mora se podvrgnuti neodgodivom i potpunom dijagnostičkom testiranju prikladnom za imunokompromitiranog bolesnika, potrebno je započeti odgovarajuću antimikrobnu terapiju te pomno nadzirati bolesnika. Ako se privremeno prekine primjena ritlecitiniba, može se nastaviti čim se infekcija stavi pod kontrolu.

Budući da općenito postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba i populacije s dijabetesom, nužan je oprez pri liječenju starijih osoba i bolesnika s dijabetesom te treba obratiti osobitu pozornost na pojavu infekcija.

##### *Tuberkuloza*

Potrebno je provesti probir bolesnika na tuberkulozu prije početka terapije ritlecitinibom. Ritlecitinib se ne smije dati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Terapiju protiv tuberkuloze treba započeti prije uvođenja terapije ritlecitinibom u bolesnika s novom dijagnozom latentne tuberkuloze ili prethodno neliječenom latentnom tuberkulozom. U bolesnika s negativnim testom na latentnu tuberkulozu koji su izloženi velikom riziku od tuberkuloze treba ipak uzeti u obzir terapiju protiv tuberkuloze prije uvođenja liječenja ritlecitinibom te ujedno treba uzeti u obzir i probir za bolesnike izložene velikom riziku od dobivanja tuberkuloze tijekom liječenja ritlecitinibom.

### *Reaktivacija virusa*

Prijavljene su reaktivacije virusa, uključujući slučajeve reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (vidjeti dio 4.8). Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, može se razmotriti privremeni prekid liječenja dok se epizoda ne povuče.

Probir na virusni hepatitis treba provesti u skladu s kliničkim smjernicama prije početka terapije ritlecitinibom. Bolesnici s dokazom prisustva infekcije virusom hepatitisa B ili C isključeni su iz ispitivanja s ritlecitinibom. Tijekom liječenja ritlecitinibom preporučuje se praćenje prema kliničkim smjernicama radi moguće reaktivacije virusnog hepatitisa. Ako postoji dokaz reaktivacije, potrebno je obratiti se specijalistu hepatologu za savjet.

### Zloćudna bolest (uključujući nemelanomski rak kože)

Prijavljene su zloćudne bolesti, uključujući nemelanomski rak kože, u bolesnika koji su primali ritlecitinib.

Nije poznato može li selektivna inhibicija JAK3 biti povezana s nuspojavama inhibicije Janus kinaze (JAK) koja pretežno uključuje JAK1 i JAK2. U velikom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (još jedan inhibitor JAK-a) u bolesnika s reumatoidnim artritisom (RA), u dobi od 50 godina i starijih, s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba zabilježena je veća stopa zloćudnih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože u usporedbi s primjenom inhibitora čimbenika nekroze tumora (engl. *tumour necrosis factor*, TNF).

Dostupni su ograničeni klinički podaci za procjenu moguće veze između izloženosti ritlecitinibu i razvoja zloćudnih bolesti. U tijeku su procjene dugoročne sigurnosti primjene. Trebaju se uzeti u obzir rizici i koristi liječenja ritlecitinibom prije uvođenja ili nastavka terapije u bolesnika s poznatom zloćudnom bolešću, isključujući uspješno liječen nemelanomski rak kože ili rak vrata maternice.

Za bolesnike koji su izloženi povećanom riziku od raka kože preporučuju se periodični pregledi kože.

### Veliki kardiovaskularni štetni događaji, duboka venska tromboza i plućna embolija

Prijavljeni su događaji venske i arterijske tromboembolije, uključujući velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), u bolesnika koji su primali ritlecitinib.

Nije poznato može li selektivna inhibicija JAK3 biti povezana s nuspojavama inhibicije JAK-a koja pretežno uključuje JAK1 i JAK2. U velikom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (još jedan inhibitor JAK-a) u bolesnika s RA-om, u dobi od 50 godina i starijih, s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba, u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a, zabilježena je veća stopa MACE-a, definiranog kao smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda, te veća stopa venske tromboembolije ovisna o dozi, uključujući duboku vensku trombozu (engl. *deep venous thrombosis*, DVT) i plućnu emboliju (engl. *pulmonary embolism*, PE).

U tijeku su procjene sigurnosti dugoročne primjene ritlecitiniba. Ritlecitinib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj tromboembolije. Preporučuje se trajni prekid primjene ritlecitiniba i neodgovorni ponovan pregled bolesnika u kojih se sumnja na pojavu tromboembolijskog događaja. Potrebno je uzeti u obzir rizike i koristi liječenja ritlecitinibom prije uvođenja terapije u bolesnika.

### Neurološki događaji

U ispitivanju kronične toksičnosti u pasmine pasa bigl zabilježena je aksonalna distrofija povezana s primjenom ritlecitiniba (vidjeti dio 5.3). Liječenje ritlecitinibom treba trajno prekinuti u slučajevima u kojima dođe do pojave neuroloških simptoma nepoznatog uzroka.

## Hematološke abnormalnosti

Liječenje ritlecitinibom bilo je povezano sa smanjenjima razina limfocita i trombocita (vidjeti dio 4.8). Prije uvođenja liječenja ritlecitinibom treba odrediti apsolutni broj limfocita i broj trombocita. Liječenje ritlecitinibom ne smije se uvesti u bolesnika s ABL-om  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  ili brojem trombocita  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Nakon uvođenja liječenja ritlecitinibom preporučuje se privremeni ili trajni prekid liječenja ovisno o abnormalnostima ABL-a i broja trombocita (vidjeti dio 4.2). Određivanje ABL-a i broja trombocita preporučuje se 4 tjedna nakon uvođenja terapije ritlecitinibom te nakon toga prema rutinskoj obradi bolesnika.

## Cijepljenja

Nema dostupnih podataka o odgovoru na cijepljenje u bolesnika koji primaju ritlecitinib. Treba izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva tijekom ili odmah prije liječenja ritlecitinibom. Prije uvođenja ritlecitiniba preporučuje se da bolesnici prime sva cjepiva, uključujući profilaktička cjepiva protiv herpes zostera, prema važećim smjernicama za cijepljenje.

## Starije osobe

Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina. Pokazalo se da je dob čimbenik rizika za niži ABL u bolesnika u dobi  $\geq 65$  godina.

## Pomoćne tvari s poznatim učinkom

### *Laktoza*

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Potencijal drugih lijekova za utjecaj na farmakokinetiku ritlecitiniba

Istodobna primjena višestrukih doza od 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora enzima CYP3A, povećala je površinu ispod krivulje (engl. *area under curve*,  $AUC_{\text{inf}}$ ) ritlecitiniba za približno 15 %. To se ne smatra klinički značajnim i stoga nije potrebna prilagodba doze kada se ritlecitinib primjenjuje istodobno s inhibitorima enzima CYP3A.

Istodobna primjena višestrukih doza od 600 mg rifampicina, snažnog induktora enzima CYP, smanjila je  $AUC_{\text{inf}}$  ritlecitiniba za približno 44 %. To se ne smatra klinički značajnim i stoga nije potrebna prilagodba doze kada se ritlecitinib primjenjuje istodobno s induktorima enzima CYP.

### Potencijal ritlecitiniba za utjecaj na farmakokinetiku drugih lijekova

Višestruke doze ritlecitiniba od 200 mg primijenjene jedanput na dan povećale su vrijednosti  $AUC_{\text{inf}}$  i  $C_{\text{max}}$  midazolama, supstrata enzima CYP3A4, za približno 2,7 odnosno 1,8 puta. Ritlecitinib je umjereni inhibitor enzima CYP3A. Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni ritlecitiniba sa supstratima enzima CYP3A (npr. kinidinom, ciklosporinom, dihidroergotaminom, ergotaminom, pimozidom) kod kojih umjerene promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava. Treba uzeti u obzir preporuke za prilagodbu doze za supstrate enzima CYP3A (npr. kolhicin, everolimus, takrolimus, sirolimus).

Višestruke doze ritlecitiniba od 200 mg primijenjene jedanput na dan povećale su vrijednosti  $AUC_{\text{inf}}$  i  $C_{\text{max}}$  kofeina, supstrata enzima CYP1A2, za približno 2,7 puta odnosno 1,1 put. Ritlecitinib je umjereni inhibitor enzima CYP1A2. Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni ritlecitiniba s drugim supstratima enzima CYP1A2 (npr. tizanidinom) kod kojih umjerene promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava. Treba uzeti u obzir preporuke za prilagodbu doze za supstrate enzima CYP1A2 (npr. teofilin, pirfenidon).

Istodobna primjena pojedinačne doze ritlecitiniba od 400 mg povećala je  $AUC_{inf}$  sumatriptana (supstrata prijenosnika organskih kationa [engl. *organic cation transporter*, OCT]1) za približno 1,3 do 1,5 puta, u odnosu na dozu sumatriptana kada se primjenjuje sama. Povećanje izloženosti sumatriptanu ne smatra se klinički značajnim. Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni ritlecitiniba sa supstratima OCT1 kod kojih male promjene u koncentraciji mogu dovesti do ozbiljnih nuspojava.

Ritlecitinib nije doveo do klinički značajnih promjena u izloženosti peroralnim kontraceptivima (npr. etinilestradiolu ili levonorgestrelu), supstratima enzima CYP2B6 (npr. efavirenu), supstratima enzima CYP2C (npr. tolbutamidu) ili supstratima prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT)P1B1, proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistant protein*, BCRP) i OAT3 (npr. rosuvastatinu).

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se koristiti ritlecitinib u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Litfulo i još 1 mjesec nakon posljednje doze.

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni ritlecitiniba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ritlecitinib je u velikim dozama bio teratogen u štakora i kunića (vidjeti dio 5.3). Litfulo je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se ritlecitinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Rizik za novorođenčad/dojenčad se ne može isključiti. Lijek Litfulo je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Nije procijenjen učinak ritlecitiniba na plodnost u ljudi. Nije bilo učinaka na plodnost u štakora pri klinički značajnoj izloženosti (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Litfulo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave su: proljev (9,2 %), akne (6,2 %), infekcije gornjih dišnih puteva (6,2%), koprivnjača (4,6 %), osip (3,8 %), folikulitis (3,1 %) i omaglica (2,3 %).

### Tablični sažetak nuspojava

Ukupno je 1630 bolesnika liječeno ritlecitinibom u placebom kontroliranim ispitivanjima alopecije areate, s ukupno 2303 bolesnik-godine izloženosti. Tri placebom kontrolirana ispitivanja bila su

integrirana (130 sudionika je primalo 50 mg svaki dan, a 213 sudionika placebo) radi procjene sigurnosti primjene ritlecitiniba u usporedbi s placebom, do 24 tjedana nakon uvođenja liječenja.

Sve nuspojave opažene u placebom kontroliranim ispitivanjima alopecije areate navedene su u tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, korištenjem sljedećih kategorija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane od više prema manje ozbiljnim.

**Tablica 2. Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	Herpes zoster Folikulitis Infekcije gornjih dišnih puteva	
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne Koprivnjača Osip	
Pretrage	Povećana kreatin fosfokinaza u krvi	Smanjen broj trombocita Smanjen broj limfocita Povećana alanin aminotransferaza $> 3 \times$ gornja granica normale (GGN) <sup>a</sup> Povećana aspartat aminotransferaza $> 3 \times$ GGN <sup>a</sup>

a. Uključuje promjene otkrivene tijekom praćenja laboratorijskih nalaza

### Opis odabranih nuspojava

#### *Infekcije*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, ukupne infekcije bile su prijavljene u 31 % bolesnika (80,35 na 100 bolesnik-godina) liječenih placebom i 33 % bolesnika (74,53 na 100 bolesnik-godina) liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg. U ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, ukupne infekcije bile su prijavljene u 51 % bolesnika (89,32 na 100 bolesnik-godina) liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj.

Među svim bolesnicima liječenim ritlecitinibom u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga, ukupne infekcije bile su prijavljene u 45,4 % bolesnika (50,02 na 100 bolesnik-godina) liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj. Većina infekcija bile su blage ili umjerene težine.

U placebom kontroliranim ispitivanjima je postotak bolesnika koji su prijavili herpes zoster kao nuspojavu povezanu s infekcijom bio 1,5 % u skupini koja je primala 50 mg ritlecitiniba, u usporedbi s 0 u skupini koja je primala placebo. Nijedan od događaja herpes zoster nije bio ozbiljan. U 1 bolesnika, koji je primao 200/50 mg ritlecitiniba (200 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedilo 50 mg jedanput na dan), nastupio je događaj infekcije virusom varicelle zoster koji je ispunio kriterije za oportunističku infekciju (herpes zoster koji obuhvaća više dermatoma). U ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, 2,3 % bolesnika (2,61 na 100 bolesnik-godina) liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili više prijavilo je herpes zoster. Među svim bolesnicima liječenim ritlecitinibom u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga, stopa herpes zoster bila je 1,10 na 100 bolesnik-godina u bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj.

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, nije bila prijavljena nijedna ozbiljna infekcija u bolesnika liječenih placebom ili ritlecitinibom u dozi od 50 mg. Udio i stopa



ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 200/50 mg bili su 0,9 % (2,66 na 100 bolesnik-godina). U ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, ozbiljne infekcije su bile prijavljene u 0,8 % bolesnika (0,86 na 100 bolesnik-godina) liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj. Među svim bolesnicima liječenim ritlecitinibom u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga, udio i stopa ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj bili su 0,8 % (0,59 na 100 bolesnik-godina).

#### *Oportunističke infekcije*

Oportunističke infekcije herpes zoster koji obuhvaća više dermatoma bile su prijavljene u 1 bolesnika (0,50 na 100 bolesnik-godina) liječenog ritlecitinibom u dozi od 200/50 mg u placebom kontroliranim ispitivanjima, u nijednog od bolesnika u ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, i u 2 bolesnika (0,09 na 100 bolesnik-godina) liječena ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga. Slučajevi oportunističkog herpes zoster bili su blage ili umjerene težine.

#### *Smanjen broj limfocita*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, i ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, liječenje ritlecitinibom bilo je povezano sa smanjenjem broja limfocita. Maksimalni učinci na limfocite bili su opaženi unutar 4 tjedna, nakon čega je broj limfocita ostao stabilan na nižoj razini uz neprekidnu terapiju. Među svim bolesnicima liječenim ritlecitinibom u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga, potvrđeni  $ABL < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  pojavio se u 2 sudionika ( $< 0,1 \%$ ) liječena ritlecitinibom u dozi od 50 mg.

#### *Smanjen broj trombocita*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, i ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, liječenje ritlecitinibom bilo je povezano sa smanjenjem broja trombocita. Maksimalni učinci na trombocite bili su opaženi unutar 4 tjedna, nakon čega je broj trombocita ostao stabilan na nižoj razini uz neprekidnu terapiju. Među svim bolesnicima liječenim ritlecitinibom u integriranoj analizi sigurnosti primjene, uključujući dugoročno ispitivanje i ispitivanje kod vitiliga, 1 bolesnik ( $< 0,1 \%$ ) liječen ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj imao je potvrđen broj trombocita  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

#### *Povećanja razine kreatin fosfokinaze*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, događaji povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi bili su prijavljeni u 2 bolesnika (1,5 %) liječena ritlecitinibom u dozi od 50 mg. U ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, događaji povećanja razine kreatin fosfokinaze u krvi bili su prijavljeni u 3,8 % bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj. Povećanja razine kreatin fosfokinaze  $> 5$  puta iznad gornje granice normale (GGN) bila su prijavljena u 2 (0,9 %) bolesnika liječena placebom i u 5 (3,9 %) bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg. U ispitivanju AA-I, koje je trajalo do 48 tjedana, povećanja razine kreatin fosfokinaze  $> 5$  puta iznad GGN bila su prijavljena u 6,6 % bolesnika liječenih ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj. Većina povećanja bila je prolazna i nijedno od povećanja nije dovelo do trajnog prekida liječenja.

#### *Povećane razine transaminaze*

U placebom kontroliranim ispitivanjima, koja su trajala do 24 tjedna, događaji povećanja vrijednosti ALT-a i AST-a ( $> 3 \times \text{GGN}$ ) prijavljeni su u 3 bolesnika (0,9 %) odnosno 2 bolesnika (0,6 %) liječena ritlecitinibom u dozi od 50 mg ili većoj. Većina povećanja bila je prolazna i nijedno od povećanja nije dovelo do trajnog prekida liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Ukupno je 181 adolescent (od 12 do  $< 18$  godina) bio uključen u placebom kontrolirana ispitivanja primjene ritlecitiniba kod alopecije areate.

Sigurnosni profil opažen kod adolescenata bio je sličan onom u odrasloj populaciji.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Ritlecitinib je bio primjenjivan u placebo kontroliranim ispitivanjima do pojedinačne peroralne doze od 800 mg i višekratnih peroralnih doza od 400 mg svaki dan tijekom 14 dana. Nisu bile utvrđene nikakve posebne toksičnosti. U slučaju predoziranja preporučuje se nadzirati bolesnika na znakove i simptome nuspojave (vidjeti dio 4.8). Ne postoji poseban protulijek za predoziranje ritlecitinibom. Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno.

Farmakokinetički podaci do i uključujući pojedinačnu peroralnu dozu od 800 mg u zdravih odraslih dobrovoljaca pokazuju da se očekuje da će se više od 90 % primijenjene doze eliminirati unutar 48 sati.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, Inhibitori Janus kinaze (JAK), ATK oznaka: L04AF08

#### Mehanizam djelovanja

Ritlecitinib ireverzibilno i selektivno inhibira Janus kinazu (JAK) 3 i obitelj tirozin kinaza izraženih u hepatocelularnom karcinomu (TEC) blokiranjem mjesta za vezanje adenozintrifosfata. U staničnom okruženju ritlecitinib specifično inhibira signaliziranje citokina sa zajedničkim  $\gamma$ -lancem (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) putem receptora za zajednički  $\gamma$ -lanac ovisnih o JAK3. Osim toga, ritlecitinib inhibira TEC obitelj kinaza, što dovodi do smanjene citolitičke aktivnosti NK stanica i CD8+ T stanica.

Oba signalna puta, posredovana JAK3 i TEC obitelji, su uključena u patogenezu alopecije areate, iako još nije jasna potpuna patofiziologija.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Podskupine limfocita*

U bolesnika s alopecijom areatom je liječenje ritlecitinibom bilo povezano s ranim, o dozi ovisnim smanjenjima apsolutnih razina limfocita, T-limfocita (CD3) i podskupina T-limfocita (CD4 i CD8). Nakon početnog smanjenja, razine su se djelomično oporavile i ostale stabilne do 48 tjedana. Nije opažena nikakva promjena kod B-limfocita (CD19) u nijednoj ispitivanoj skupini. Došlo je do ranog, o dozi ovisnog smanjenja u razini NK stanica (CD16/56) koje su ostale stabilne na niskoj razini do 48. tjedna.

##### *Imunoglobulini*

U bolesnika s alopecijom areatom liječenje ritlecitinibom nije bilo povezano s klinički značajnim promjenama u razinama imunoglobulina (Ig)G, IgM ili IgA do 48. tjedna, što ukazuje na izostanak sistemske humoralne imunosupresije.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost ritlecitiniba procijenjene su u pivotalnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (ispitivanje AA-I) u bolesnika s alopecijom areatom, u

dobi od 12 godina i starijih, s gubitkom dlaka na vlasištu  $\geq 50\%$ , uključujući totalnu alopeciju (*alopecia totalis*) i univerzalnu alopeciju (*alopecia universalis*). U ovom ispitivanju se ujedno procjenjivao odnos doza-odgovor za ritlecitinib. Razdoblje liječenja tijekom ispitivanja obuhvaćalo je placebo kontrolirano razdoblje od 24 tjedna i razdoblje produžetka od 24 tjedna. Ispitivanje AA-I procjenjivalo je ukupno 718 bolesnika randomiziranih kako bi tijekom 48 tjedana primali jedan od sljedećih režima liječenja: 1) 200 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna, nakon čega slijedi 50 mg jedanput na dan tijekom 44 tjedna; 2) 200 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna, nakon čega slijedi 30 mg jedanput na dan tijekom 44 tjedna; 3) 50 mg jedanput na dan tijekom 48 tjedana; 4) 30 mg jedanput na dan tijekom 48 tjedana; 5) 10 mg jedanput na dan tijekom 48 tjedana; 6) placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega slijedi 200 mg jedanput na dan tijekom 4 tjedna i 50 mg jedanput na dan tijekom 20 tjedana ili 7) placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega slijedi 50 mg tijekom 24 tjedna.

U ovom ispitivanju se kao primarni ishod ocjenjivao udio ispitanika koji su postigli rezultat na ljestvici za ocjenu težine alopecije (engl. *Severity of Alopecia Tool*, SALT) od  $\leq 10$  (90 % ili više vlasišta prekriveno dlakama) u 24. tjednu. Osim toga, u ovom se ispitivanju kao ključni sekundarni ishod ocjenjivao odgovor na ljestvici bolesnikovog općeg dojma promjene (engl. *Patient's Global Impression of Change*, PGI-C) u 24. tjednu te su se ujedno kao sekundarni ishodi ocjenjivali rezultat na ljestvici SALT  $\leq 20$  (80 % ili više vlasišta prekriveno dlakama) u 24. tjednu i poboljšanja u ponovnom rastu obrva i/ili trepavica u 24. tjednu.

#### *Početne značajke*

Bolesnici ili bolesnice u dobi od 12 godina i stariji ocijenjeni su u ispitivanju AA-I. Svi bolesnici su imali alopeciju areatu s  $\geq 50\%$  gubitka dlaka na vlasištu (rezultat na ljestvici SALT  $\geq 50$ ) bez dokaza o ponovnom rastu terminalne dlake unutar prethodnih 6 mjeseci i s trenutnom epizodom gubitka dlaka na vlasištu u trajanju od  $\leq 10$  godina i bez ikakvog drugog poznatog uzroka gubitka dlake (npr. androgena alopecija).

U svim ispitivanim skupinama 62,1 % ispitanika su bile žene, 68,0 % su bili pripadnici bijele rase, 25,9 % su bili Azijati, dok je 3,8 % bilo pripadnika crne rase ili Amerikanaca afričkog porijekla. Srednja vrijednost dobi bolesnika iznosila je 33,7 godina te su većina bolesnika (85,4 %) bile odrasle osobe ( $\geq 18$  godina). Ukupno je 105 (14,6 %) bolesnika u dobi od 12 do  $< 18$  godina i 20 (2,8 %) bolesnika u dobi od 65 godina i starijih bilo uključeno u ispitivanje. Srednja vrijednost (SD) početnog apsolutnog rezultata na ljestvici SALT kretala se u rasponu od 88,3 (16,87) do 93,0 (11,50) u svim ispitivanim skupinama. Među bolesnicima koji na početku ispitivanja nisu imali totalnu alopeciju/univerzalnu alopeciju, srednja vrijednost rezultata na ljestvici SALT kretala se u rasponu od 78,3 do 87,0. U svim ispitivanim skupinama većina bolesnika imala je abnormalne obrve (83,0 %) i trepavice (74,7 %) na početku ispitivanja. Medijan trajanja od postavljanja dijagnoze alopecije areate iznosio je 6,9 godina, dok je medijan trajanja trenutne epizode alopecije areate iznosio 2,5 godina. Randomizacija bolesnika bila je stratificirana prema statusu totalne alopecije/univerzalne alopecije, pri čemu je 46 % bolesnika razvrstano u skupinu s totalnom alopecijom/univerzalnom alopecijom na temelju početnog rezultata na ljestvici SALT od 100.

#### *Klinički odgovor*

Značajno veći udio bolesnika je postigao odgovor na ljestvici SALT  $\leq 10$  kod primjene 50 mg ritlecitiniba u usporedbi s placebom u 24. tjednu (tablica 3). Stopa odgovora na ljestvici SALT  $\leq 10$  kod primjene 50 mg ritlecitiniba dodatno se povećala u 48. tjednu (slika 1).

Značajno veći udio bolesnika je postigao odgovor na ljestvici PGI-C kod primjene 50 mg ritlecitiniba u usporedbi s placebom u 24. tjednu (tablica 3), sa stopama odgovora koje su se nastavile povećavati do 48. tjedna (slika 1).

Značajno veći udio bolesnika je postigao odgovor na ljestvici SALT  $\leq 20$  kod primjene 50 mg ritlecitiniba u usporedbi s placebom u 24. tjednu (tablica 3). Stopa odgovora na ljestvici SALT  $\leq 20$  dodatno se povećala u 48. tjednu.

Poboljšanja u ponovnom rastu obrva i/ili trepavica primijećena su u 24. tjednu (tablica 3) kod primjene 50 mg ritlecitiniba među bolesnicima s abnormalnim obrvama i/ili trepavicama na početku ispitivanja, uz dodatna povećanja primijećena u 48. tjednu.

Učinci liječenja u 24. tjednu u podskupinama (dob, spol, rasa, područje, tjelesna težina, trajanje bolesti od postavljanja dijagnoze, trajanje trenutne epizode, prethodno farmakološko liječenje) podudarali su se s rezultatima u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Učinci liječenja u 24. tjednu u podskupini s totalnom alopecijom/univerzalnom alopecijom bili su manji u usporedbi s onima zabilježenim u podskupini bez totalne alopecije/univerzalne alopecije. Učinci liječenja u 24. tjednu u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina podudarali su se s rezultatima u ukupnoj ispitivanoj populaciji.

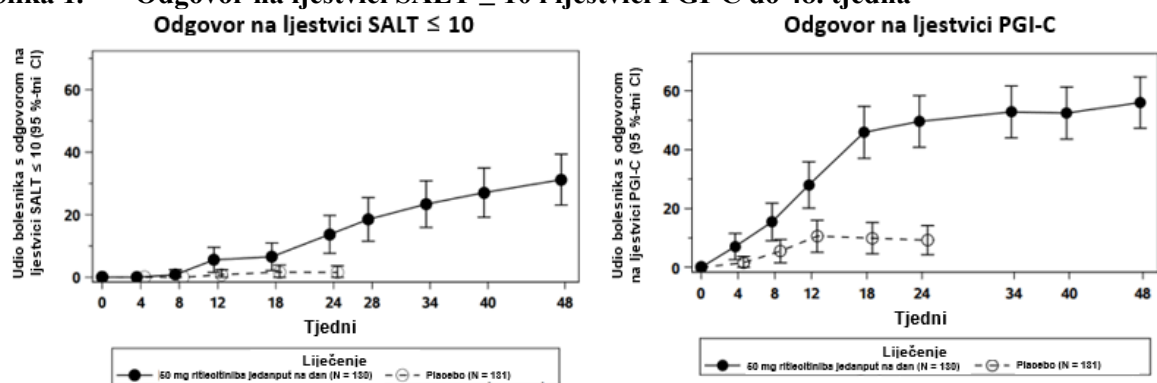
**Tablica 3. Rezultati djelotvornosti ritlecitiniba u 24. tjednu**

Mjera ishoda	Ritlecitinib 50 mg jedanput na dan (N = 130) % bolesnika s odgovorom	Placebo (N = 131) % bolesnika s odgovorom	Razlika od placeba (95 %-tni CI)
Odgovor na ljestvici SALT $\leq$ 10 <sup>a,b</sup>	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Odgovor na ljestvici PGI-C <sup>b,c</sup>	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Odgovor na ljestvici SALT $\leq$ 20 <sup>d,e</sup>	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA odgovor <sup>f</sup>	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA odgovor <sup>g</sup>	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Kratice: EBA = procjena stanja obrva (engl. *eyebrow assessment*); ELA = procjena stanja trepavica (engl. *eyelash assessment*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N = ukupan broj bolesnika; PGI-C = ljestvica bolesnikovog općeg dojma promjene (engl. *Patient's Global Impression of Change*); SALT = ljestvica za ocjenu težine alopecije (engl. *Severity of Alopecia Tool*)

- Bolesnici s odgovorom na ljestvici SALT  $\leq$  10 bili su bolesnici s gubitkom dlaka na vlasištu  $\leq$  10 %.  
Rezultati na ljestvici SALT kretali su se u rasponu od 0 do 100 pri čemu je 0 = bez gubitka dlaka na vlasištu, a 100 = potpuni gubitak dlaka na vlasištu.
- Statistički značajno uz prilagodbu za višestrukost.
- Bolesnici s odgovorom na ljestvici PGI-C bili su bolesnici s rezultatom „umjereno poboljšano“ ili „uvelike poboljšano“, na temelju ljestvice sa 7 stupnjeva u rasponu od „uvelike poboljšano“ do „uvelike pogoršano“.
- Bolesnici s odgovorom na ljestvici SALT  $\leq$  20 bili su bolesnici s gubitkom dlaka na vlasištu  $\leq$  20 %.  
Rezultati na ljestvici SALT kretali su se u rasponu od 0 do 100 pri čemu je 0 = bez gubitka dlaka na vlasištu, a 100 = potpuni gubitak dlaka na vlasištu.
- Statistički značajno.
- EBA odgovor je definiran kao poboljšanje od najmanje 2 stupnja od početne vrijednosti ili normalan EBA rezultat na ljestvici s 4 stupnja u bolesnika s abnormalnim obrvama na početku ispitivanja.
- ELA odgovor je definiran kao poboljšanje od najmanje 2 stupnja od početne vrijednosti ili normalan ELA rezultat na ljestvici s 4 stupnja u bolesnika s abnormalnim trepavicama na početku ispitivanja.

**Slika 1. Odgovor na ljestvici SALT  $\leq 10$  i ljestvici PGI-C do 48. tjedna**



Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); N = ukupan broj bolesnika; PGI-C = ljestvica bolesnikovog općeg dojma promjene (engl. *Patient's Global Impression of Change*); SALT = ljestvica za ocjenu težine alopecije (engl. *Severity of Alopecia Tool*)

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ritlecitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju alopecije areate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsolutna peroralna bioraspodjelivost ritlecitiniba iznosi oko 64 %. Na temelju peroralne i intravenske primjene označene djelatne tvari, relativni urinarni povrat (peroralno/intravenski) označenih spojeva iznosio je oko 89 %, što ukazuje na apsorpciju velikog udjela ( $f_a$ ). Vršne koncentracije u plazmi postignute su unutar 1 sata nakon primjene višekratnih peroralnih doza. Hrana nema klinički značajan utjecaj na opseg apsorpcije ritlecitiniba, jer je obrok s visokim udjelom masti smanjio  $C_{max}$  ritlecitiniba za ~ 32 % i povećao  $AUC_{inf}$  za ~ 11 %. U placebo kontroliranim ispitivanjima ritlecitinib se primjenjivao bez obzira na jela (vidjeti dio 4.2).

*In vitro* je ritlecitinib supstrat P-glikoproteina (P-gp) i BCRP-a. Međutim, budući da se veliki udio ritlecitiniba apsorpira ( $f_a$ ) uz povećanja vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC$  proporcionalna povećanju doze (raspon pojedinačne doze od 20 do 200 mg), ne očekuje se da će P-gp i BCRP imati značajan utjecaj na apsorpciju ritlecitiniba.

### Distribucija

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije ritlecitiniba iznosi oko 74 l. Približno 14 % cirkulirajućeg ritlecitiniba vezano je na proteine plazme, primarno albumin. Omjer distribucije ritlecitiniba u krvi/plazmi iznosi 1,62. Ritlecitinib je kovalentni inhibitor za kojeg se pokazalo da se veže za proteine koji nisu bili ciljni, kao što su MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 i UGT1A4, od kojih neki možda imaju klinički značaj u interakcijama lijekova (vidjeti dio 4.5).

### Biotransformacija

Višestruke izoforme glutathion-S-transferaze (GST: citosolni GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 i mikrosomalni membranski proteini u metabolizmu eikosanoida i glutathiona [MAPEG]1/2/3) i enzimi CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 i CYP2C9) posreduju u metabolizmu ritlecitiniba, pri čemu nijedan put klirensa ne pridonosi s više od 25 %. Stoga nije vjerojatno da će lijekovi koji inhibiraju selektivni metabolički put utjecati na sistemsku izloženost ritlecitinibu. Nije vjerojatno da će posebni inhibitori prijenosnika dovesti do klinički značajnih promjena u bioraspodjelivosti ritlecitiniba.

U ispitivanju radioaktivnog obilježavanja u ljudi, ritlecitinib je bio najrasprostranjenija cirkulirajuća vrsta (30,4 % cirkulirajuće radioaktivnosti) nakon peroralne primjene, s glavnim metabolitom konjugatom cisteina M2 (16,5 %), koji je farmakološki neaktivan.

### Eliminacija

Ritlecitinib se primarno eliminira putem mehanizama metaboličkog klirensa, pri čemu se približno 4 % doze izlučuje kao nepromijenjena djelatna tvar u urinu. Približno 66 % radioaktivno obilježene doze ritlecitiniba izlučuje se u urinu, a 20 % u stolici. Nakon višekratnih peroralnih doza, stanje dinamičke ravnoteže je bilo postignuto do približno 4. dana zbog promjenjive farmakokinetike. Čini se da se farmakokinetički parametri  $AUC_{\tau}$  i  $C_{\max}$  u stanju dinamičke ravnoteže povećavaju približno proporcionalno povećanju doze do 200 mg, sa srednjom vrijednošću terminalnog poluvijeka koja se kreće u rasponu od 1,3 do 2,3 sata.

### Posebne populacije

#### *Tjelesna težina, spol, genotip, rasa i dob*

Tjelesna težina, spol, GST P1, M1 i T1 genotip, rasa i dob nisu imali klinički značajan učinak na izloženost ritlecitinibu.

#### *Adolescenti ( $\geq 12$ do $< 18$ godina)*

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, nije bilo klinički značajne razlike u izloženosti ritlecitinibu u bolesnika adolescenata u usporedbi s odraslim bolesnicima.

#### *Pedijatrijska populacija ( $< 12$ godina)*

Farmakokinetika ritlecitiniba u djece mlađe od 12 godina nije još ustanovljena.

### Oštećenje funkcije bubrega

Vrijednosti  $AUC_{24}$  i  $C_{\max}$  u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR]  $< 30$  ml/min) bile su oko 55 % odnosno 44 % veće u usporedbi s izjednačenim sudionicima s normalnom funkcijom bubrega. To je potvrđeno analizom populacijske farmakokinetike. Te razlike se ne smatraju klinički značajnim. Ritlecitinib nije ispitan u bolesnika s blagim (eGFR 60 do  $< 90$  ml/min) ili umjerenim (eGFR 30 do  $< 60$  ml/min) oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, na temelju rezultata dobivenih u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, ne očekuje se klinički značajno povećanje izloženosti ritlecitinibu u tih bolesnika. eGFR i klasifikacija statusa bubrežne funkcije sudionika obavljena je primjenom formule modifikacije prehrane u bubrežnoj bolesti (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD).

Na temelju gore navedenih razmatranja, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Ritlecitinib nije ispitan u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega odnosno u bolesnika s presađenim bubregom (vidjeti dio 4.2).

### Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre zabilježeno je 18,5 %-tno povećanje u vrijednosti  $AUC_{24}$  ritlecitiniba u usporedbi sa sudionicima s normalnom funkcijom jetre. Ritlecitinib nije ispitan u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) oštećenjem funkcije jetre. Međutim, na temelju rezultata dobivenih u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, ne očekuje se klinički značajno povećanje izloženosti ritlecitinibu u tih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Ritlecitinib nije ispitan u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Opća toksičnost

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti zabilježeni su smanjen broj limfocita i smanjena limfoidna celularnost organa i tkiva imunološkog i hematolimfopoetskog sustava te su pripisani farmakološkim svojstvima (inhibicija JAK3/TEC-a) ritlecitiniba.

Kronična primjena ritlecitiniba u pasmine pasa bigl dovela je do pojave aksonalne distrofije pri sistemskim izloženostima najmanje 7,4 puta većim od očekivanih izloženosti u bolesnika liječenih s 50 mg na dan (na bazi vrijednosti AUC<sub>24</sub> nevezanog lijeka). Aksonalna distrofija je vjerojatno povezana s vezanjem na proteine u neuronima koji nisu bili ciljni. Nije poznato pojavljuje li se aksonalna distrofija u pasa pri nižim sistemskim izloženostima. Pri sistemskoj izloženosti koja je bila 33 puta veća od očekivane izloženosti u bolesnika liječenih s 50 mg na dan (na bazi vrijednosti AUC<sub>24</sub> nevezanog lijeka), aksonalna distrofija je bila povezana s neurološkim gubitkom sluha. Iako se pokazalo da su ti nalazi reverzibilni nakon prekida doziranja ritlecitiniba u pasa, ne može se u potpunosti isključiti rizik za bolesnike pri režimu kroničnog doziranja (vidjeti dio 4.4).

#### Genotoksičnost

Ritlecitinib nije bio mutagen u bakterijskom testu mutagenosti (Amesov test). Ritlecitinib nije aneugen niti klastogen pri izloženosti 130 puta većoj od maksimalne preporučene doze za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) prema AUC-u nevezanog lijeka na temelju rezultata *in vivo* mikronukleus testa koštane srži štakora.

#### Kancerogenost

Nije zabilježen dokaz tumorogenosti u 6-mjesečnih Tg.ras H2 miševa koji su primali ritlecitinib pri izloženosti 11 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, zabilježena je veća incidencija benignih timoma u ženki štakora i benignih folikularnih adenoma štitnjače u mužjaka štakora nakon primjene ritlecitiniba pri izloženosti 29 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka. Pri ovoj izloženosti ritlecitinibu ne može se isključiti veća incidencija zloćudnih timoma u ženki štakora. Nisu zabilježeni timomi ili folikularni adenomi štitnjače povezani s primjenom ritlecitiniba pri izloženosti 6,3 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

Ritlecitinib nije imao učinke na plodnost ženki štakora pri izloženosti 55 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka. Zabilježeni su učinci na plodnost mužjaka štakora (veći predimplantacijski gubitak koji dovodi do manjeg broja implantacijskih mjesta i odgovarajuće manje veličine legla prethodno neliječenih ženki koje su se parile s mužjacima koji su primili ritlecitinib) pri izloženosti 55 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka. Nisu zabilježeni učinci na plodnost mužjaka pri izloženosti 14 puta većoj od MRHD-a na temelju AUC-a nevezanog lijeka. Nisu zabilježeni učinci na spermatogenezu (broj spermija, stopa proizvodnje spermija, pokretljivost i morfologija) pri bilo kojoj dozi u ispitivanju plodnosti štakora.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u gravidnih ženki štakora, peroralna primjena ritlecitiniba od 6. do 17. dana gestacije dovela je do skeletnih malformacija i varijacija u fetusa te niže tjelesne težine fetusa pri izloženosti jednakoj ili većoj od 49 puta AUC nevezanog lijeka kod MRHD-a (vidjeti dio 4.3). Nije bilo učinaka na embriofetalni razvoj pri izloženosti 16 puta većoj od AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a.

U ispitivanju embriofetalnog razvoja u gravidnih ženki kunića, peroralna primjena ritlecitiniba od 7. do 19. dana gestacije dovela je do niže srednje vrijednosti tjelesne težine fetusa i većih incidencija visceralnih malformacija, skeletnih malformacija i skeletnih varijacija pri izloženosti 55 puta većoj od

AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a (vidjeti dio 4.3). Nije bilo učinaka na embriofetalni razvoj pri izloženosti 12 puta većoj od AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja štakora, peroralna primjena ritlecitiniba od 6. dana gestacije do 20. dana dojenja dovela je do razvojne toksičnosti koja je obuhvaćala manje postnatalno preživljenje, nižu tjelesnu težinu mladunčadi i sekundarna razvojna kašnjenja pri izloženosti 41 put većoj od AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a (vidjeti dio 4.3). Uzgojene ženke F1 generacije imale su manje srednje vrijednosti brojeva žutih tijela pri izloženosti 41 put većoj od AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a. Nije bilo učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj pri izloženosti 14 puta većoj od AUC-a nevezanog lijeka kod MRHD-a.

U ispitivanju toksičnosti u mladim štakora, peroralna primjena ritlecitiniba od 10. do 60. postnatalnog dana (usporedivo s ljudskom dobi od dojenčeta do adolescenta) nije bila povezana s učincima na živčani ili koštani sustav.

### Laktacija

Nakon primjene ritlecitiniba za vrijeme laktacije u ženki štakora, koncentracije ritlecitiniba u mlijeku su s vremenom postale veće od onih u plazmi, pri čemu je utvrđena srednja vrijednost omjera AUC-a u mlijeku i plazmi iznosila 2,2 (vidjeti dio 4.3).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj tvrde kapsule

Mikrokristalična celuloza  
Laktoza hidrat  
Krospovidon  
Gliceroldibehenat

#### Ovojnica tvrde kapsule

Hipromeloza (E464)  
Titanijev dioksid (E171)  
Žuti željezov oksid (E172)  
Boja Brilliant Blue FCF (E133)

#### Tinta za označavanje

Šelak  
Propilenglikol  
Koncentrirana otopina amonijaka  
Crni željezov oksid (E172)  
Kalijev hidroksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci.



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (engl. *high-density polyethylene*, HDPE) sa silika gelom kao sredstvom za sušenje i polipropilenskim zatvaračem, koja sadrži 28 tvrdih kapsula.

OPA/Al/PVC/Al blisteri koji sadrže 10 tvrdih kapsula. Jedno pakiranje sadrži 30 ili 90 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet ritlecitiniba u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja mora dogovoriti sadržaj i format edukacijskog programa, uključujući komunikacijska sredstva, modalitete distribucije i svaki drugi aspekt programa u suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom.

Edukacijski program ima za cilj povećati svijest o sigurnosnim pitanjima lijeka, osobito vezano uz infekcije (uključujući herpes zoster i ozbiljne infekcije te oportunističke infekcije), tromboembolijske događaje, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i arterijsku trombozu, MACE, malignitete, neurotoksičnost i embriofetalnu toksičnost nakon intrauterinog izlaganja.

Nositelj odobrenja mora osigurati da je svim zdravstvenim radnicima i bolesnicima/skrbnicima od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje ili primjena ritlecitiniba u svim zemljama članicama u kojima je ritlecitinib stavljen u promet, dostupan sljedeći paket edukacijskih materijala ili da ga dobiju:

**Edukacijski materijali za liječnika trebaju sadržavati:**

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu o lijeku
- Vodič za zdravstvene radnike
- Karticu za bolesnika

**Vodič za zdravstvene radnike treba sadržavati sljedeće ključne elemente:**

- Tekst za zdravstvene radnike za informiranje bolesnika o važnosti Kartice za bolesnika.
- *Mogući rizik od infekcija (uključujući herpes zoster i ozbiljne infekcije ili oportunističke infekcije)*
  - Opišite da se lijek Litfulo ne smije primjenjivati u bolesnika s aktivnom, ozbiljnom infekcijom.
  - Tekst o riziku od pojave infekcija tijekom liječenja lijekom Litfulo.
  - Tekst preporuke da se uzmu u obzir faktori rizika od infekcija kod propisivanja ritlecitiniba, uključujući stariju dob i dijabetes.
  - Detalji o tome kako smanjiti rizik od infekcije posebnim kliničkim mjerama (koji se laboratorijski parametri trebaju provjeriti kod uvođenja lijeka Litfulo, probir na tuberkulozu i probir na virusni hepatitis te privremeni prekid primjene lijeka Litfulo ako kod infekcije nema odgovora na odgovarajuću terapiju, dok infekcija ne bude stavljena pod kontrolu).
  - Tekst u kojem se navodi da se primjena živih, atenuiranih cjepiva treba izbjegavati tijekom ili odmah prije liječenja, uz primjere živih, atenuiranih cjepiva.
- *Mogući rizik od tromboembolijskih događaja, uključujući duboku vensku trombozu, plućnu emboliju i arterijsku trombozu*
  - Tekst koji opisuje događaje venske i arterijske tromboembolije, uključujući MACE, koji su opaženi u ispitivanjima lijeka Litfulo.
  - Detalji o tome kako smanjiti mogući rizik: Litfulo se treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj tromboembolije. Preporučuje se trajni prekid primjene lijeka Litfulo i neodgodivi ponovan pregled bolesnika u kojih se sumnja na pojavu tromboembolijskog događaja. Treba uzeti u obzir rizike i koristi liječenja prije uvođenja terapije lijekom Litfulo u bolesnika.
- *Mogući rizik od zloćudne bolesti*
  - Tekst koji opisuje da su zloćudne bolesti, uključujući nemelanomski rak kože, opažene u ispitivanjima lijeka Litfulo.
  - Detalji o tome kako smanjiti mogući rizik posebnim kliničkim mjerama (da treba uzeti u obzir rizike i koristi liječenja lijekom Litfulo prije njegovog uvođenja u bolesnika s poznatom zloćudnom bolešću ili kada se razmatra nastavak terapije lijekom Litfulo u bolesnika koji razviju zloćudnu bolest te da se preporučuje redoviti pregled kože bolesnicima koji su izloženi povećanom riziku od pojave raka kože).
- *Mogući rizik od neurotoksičnosti*
  - Tekst koji opisuje da je opažena aksonalna distrofija povezana s primjenom ritlecitiniba tijekom ispitivanja kronične toksičnosti u pasmine pasa bigl pri sistemskim izloženostima najmanje 7,4 puta većim od očekivanih izloženosti u bolesnika liječenih s 50 mg na dan. Pri sistemskoj izloženosti koja je bila 33 puta veća od očekivane izloženosti u bolesnika liječenih s 50 mg na dan, aksonalna distrofija je bila povezana s neurološkim gubitkom sluha. Iako se pokazalo da su ti nalazi reverzibilni nakon prekida doziranja ritlecitiniba u pasa, ne može se u potpunosti isključiti rizik za bolesnike pri režimu kroničnog doziranja. Dostupni klinički podaci ne pokazuju učinak na neurološke ili audiološke ishode.
  - Detalji o tome kako smanjiti rizik od neurotoksičnosti. Liječenje lijekom Litfulo treba trajno prekinuti u slučajevima u kojima dođe do pojave neuroloških simptoma nepoznatog uzroka.

- *Potencijalni rizik od embriofetalne toksičnosti nakon intrauterinog izlaganja*
  - Tekst koji opisuje da nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Litfulo u trudnica ograničeni.
  - Detalji o tome kako smanjiti rizik od izloženosti tijekom trudnoće za žene reproduktivne dobi na temelju sljedećih podataka: Litfulo je kontraindiciran tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi treba upozoriti da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 1 mjesec nakon prekida primjene lijeka Litfulo. Potrebno je savjetovati bolesnice da odmah obavijeste svog zdravstvenog radnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako je trudnoća potvrđena.

**Paket informacija za bolesnika treba sadržavati:**

- Uputu o lijeku
- Karticu za bolesnika
- **Kartica za bolesnika** treba sadržavati sljedeće ključne poruke:
  - Podaci o lijeku Litfulo (tj. što je i za što se koristi).
  - Podaci za kontakt liječnika koji je propisao lijek Litfulo.
  - Tekst koji navodi da bolesnik treba uvijek nositi Karticu za bolesnika sa sobom i pokazati je zdravstvenim radnicima koji skrbe za njega (tj. onima koji nisu propisali lijek Litfulo, zdravstvenim radnicima na odjelu hitne pomoći, itd.).
  - Opis znakova/simptoma infekcija za koje bolesnik treba znati tako da može potražiti pomoć od svog zdravstvenog radnika.
    - Tekst u kojem se upozoravaju bolesnici i njihovi zdravstveni radnici o riziku pri primjeni živih cjepiva kada se daju odmah prije i tijekom terapije lijekom Litfulo, s primjerima živih cjepiva.
  - Podsjetnik za rizik od raka. Za rak kože, podsjetiti bolesnike da liječniku kažu ukoliko primjete bilo kakvu novu izraslinu na koži.
  - Opis znakova/simptoma tromboembolijskih događaja, uključujući krvne ugruške u venama (duboka venska tromboza), plućima (plućna embolija) i krvne ugruške u arterijama (arterijska tromboza), u srcu (srčani udar), u mozgu (moždani udar) ili u oku (težak gubitak vida u jednom oku) za koje bolesnik treba znati tako da može potražiti hitnu pomoć od svog zdravstvenog radnika.
  - Tekst koji navodi da je potrebno trajno prekinuti liječenje lijekom Litfulo u slučajevima u kojima dođe do pojave neuroloških simptoma nepoznatog uzroka.
  - Tekst koji navodi da nema podataka ili su podaci o primjeni lijeka Litfulo u trudnica ograničeni.
  - Tekst koji opisuje način na koji se može smanjiti rizik od izloženosti tijekom trudnoće za žene reproduktivne dobi na temelju sljedećih podataka:
    - Litfulo je kontraindiciran tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi treba upozoriti da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još 1 mjesec nakon prekida primjene lijeka Litfulo. Potrebno je savjetovati bolesnice da odmah obavijeste svog zdravstvenog radnika ako misle da bi mogle biti trudne ili ako je trudnoća potvrđena.
      - Podsjetiti ih da uzimaju kontracepciju, da je Litfulo kontraindiciran za vrijeme trudnoće, i da obavijeste liječnika ako zatrudne za vrijeme uzimanja lijeka Litfulo.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA ZA BLISTER PAKIRANJE ZA 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Litfulo 50 mg tvrde kapsule  
ritlecitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ritlecitiniba u obliku ritlecitinibtosilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. (Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula  
90 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Nemojte prelomiti, zdrobiti ili žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1755/002 30 tvrdih kapsula  
EU/1/23/1755/003 90 tvrdih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Litfulo 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA NA BOČICI ZA 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Litfulo 50 mg tvrde kapsule  
ritlecitinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ritlecitiniba u obliku ritlecitinibtosilata.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. (Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku).

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu kroz usta  
Nemojte prelomiti, zdrobiti ili žvakati.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1755/001 28 tvrdih kapsula

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Litfulo 50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI ZA KAPSULE OD 50 MG**

**1. NAZIV LIJEKA**

Litfulo 50 mg tvrde kapsule  
ritlecitinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pfizer Europe MA EEIG (kao logo nositelja odobrenja)

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Litfulo 50 mg tvrde kapsule ritlecitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Pored ove upute Vaš liječnik će Vam dati Karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni. Nosite ovu Karticu za bolesnika sa sobom.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Litfulo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Litfulo
3. Kako uzimati Litfulo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Litfulo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Litfulo i za što se koristi**

Litfulo sadrži djelatnu tvar ritlecitinib. Koristi se za liječenje teške alopecije areate u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Alopecija areata je bolest kod koje vlastiti imunološki sustav tijela napada folikule dlake, što uzrokuje upalu koja dovodi do gubitka dlake na vlasištu, licu i/ili drugim dijelovima tijela.

Litfulo djeluje na način da smanjuje aktivnost enzima koji se zovu JAK3 i TEC kinaze te su uključeni u upalu folikula dlake. To smanjuje upalu, čime dolazi do ponovnog rasta dlake u bolesnika s alopecijom areatom.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Litfulo**

##### **Nemojte uzimati Litfulo**

- ako ste alergični na ritlecitinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate aktivnu ozbiljnu infekciju, uključujući tuberkulozu.
- ako imate teške probleme s jetrom,
- ako ste trudni ili dojite (pogledajte dio „Trudnoća, kontracepcija, dojenje i plodnost“).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije i tijekom liječenja lijekom Litfulo:

- ako imate infekciju (mogući znakovi mogu biti: vrućica, znojenje, zimica, bolovi u mišićima, kašalj, nedostatak zraka, krv u iskašljaju, gubitak tjelesne težine, proljev, bol u trbuhu, osjećaj pečenja pri mokrenju, češće mokrenje nego što je to uobičajeno, osjećaj velikog umora). Litfulo

može smanjiti sposobnost Vašeg organizma da se bori protiv infekcija i može pogoršati postojeću infekciju ili Vas učiniti podložnijim novim infekcijama.

- ako imate dijabetes ili ste stariji od 65 godina, možda ćete imati povećani rizik od infekcija
- ako imate ili ste imali tuberkulozu ili ste bili u bliskom kontaktu s nekim s tuberkulozom ili ako boravite ili putujete u područja u kojima je tuberkuloza vrlo česta. Vaš liječnik će Vas testirati na tuberkulozu prije početka terapije lijekom Litfulo i može Vas ponovno testirati tijekom terapije.
- ako ste ikad imali infekciju herpesom (kao što su vodene kozice ili herpes zoster), jer Litfulo može omogućiti da se ona vrati. Obavijestite svog liječnika ako dobijete bolan osip na koži s mjehurićima jer to može biti znak herpes zostera.
- ako ste ikad imali hepatitis B ili hepatitis C. Vaš liječnik će Vas testirati na hepatitis prije početka terapije lijekom Litfulo i može Vas ponovno testirati tijekom terapije.
- ako imate ili ste imali rak. Nije jasno povećava li Litfulo rizik od dobivanja raka te će Vaš liječnik razmotriti s Vama je li liječenje ovim lijekom prikladno i hoće li liječnički pregledi, koji uključuju redovite preglede kože, biti potrebni tijekom liječenja.
- ako ste imali krvne ugruške u venama nogu (duboka venska tromboza) ili plućima (plućna embolija). Obavijestite svog liječnika ako Vam noga bude bolna i otečena, ako imate bol u prsnoj koži ili nedostatak zraka jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.
- ako ste imali krvne ugruške u arteriji oka (okluzija retinalne arterije) ili srca (srčani udar). Obavijestite svog liječnika ako primijetite akutne promjene u Vašem vidu (mutan vid, djelomičan ili potpun gubitak vida), bol u prsnoj koži ili nedostatak zraka, jer te promjene mogu biti znak postojanja krvnih ugrušaka u arterijama.
- ako ste se nedavno cijepili (imunizacija) ili se planirate cijepiti. To je zbog toga jer se ne preporučuje primjena određenih cjepiva (živa cjepiva) tijekom liječenja lijekom Litfulo. Prije početka liječenja lijekom Litfulo provjerite s Vašim liječnikom jeste li primili sva cjepiva i trebate li primiti dodatna cjepiva, uključujući cjepivo za herpes zoster.
- ako ste dobili simptome nepoznatog uzroka zbog problema sa živčanim sustavom tijekom uzimanja lijeka Litfulo. Liječnik će razgovarati s Vama o tome treba li liječenje trajno prekinuti.

#### Dodatne pretrage praćenja

Liječnik će Vam obaviti krvne pretrage kako bi provjerio imate li nizak broj bijelih krvnih stanica ili nizak broj trombocita prije i oko 4 tjedna nakon početka liječenja lijekom Litfulo i može prilagoditi Vaše liječenje ako to bude potrebno.

#### **Djeca**

Ovaj lijek nije odobren za korištenje u djece mlađe od 12 godina jer sigurnost primjene i koristi lijeka Litfulo nisu ustanovljene u ovoj dobnoj skupini.

#### **Drugi lijekovi i Litfulo**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete lijek Litfulo ako uzimate neki od lijekova za liječenje:

- tjeskobe ili poremećaja spavanja (kao što je midazolam),
- problema sa srčanim ritmom (kao što je kinidin),
- gihta (kao što je kolhicin),
- odbacivanja presađenog organa (kao što su: ciklosporin, everolimus, takrolimus i sirolimus),
- migrene (kao što su dihidroergotamin i ergotamin),
- shizofrenije i kronične psihoze (kao što je pimozid),
- astme (kao što je teofilin),
- grčeva u mišićima (kao što je tizanidin),
- idiopatske plućne fibroze (kao što je pirfenidon).

Litfulo može povećati količinu ovih lijekova u Vašoj krvi.

Ako se bilo što gore navedeno odnosi na Vas ili ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Litfulo.

### **Trudnoća, kontracepcija, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

#### Kontracepcija u žena

Ako ste žena reproduktivne dobi, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Litfulo i tijekom najmanje jednog mjeseca nakon posljednje doze. Liječnik Vam može preporučiti prikladne metode sprječavanja začeća.

#### Trudnoća

Nemojte koristiti Litfulo ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ovaj lijek može naškoditi djetetu u razvoju. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite ili mislite da ste zatrudnjeli tijekom liječenja.

#### Dojenje

Nemojte koristiti Litfulo dok dojite jer nije poznato prelazi li ovaj lijek u majčino mlijeko ili utječe li na dojenčad. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojiti ili koristiti ovaj lijek.

#### Plodnost

Nije poznato smanjuje li lijek Litfulo plodnost u žena i muškaraca reproduktivne dobi.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Lijek Litfulo ne utječe ili ima ograničen utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Litfulo sadrži laktozu**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

## **3. Kako uzimati Litfulo**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 50 mg primijenjena jedanput na dan kroz usta.

Trebate progutati cijelu kapsulu s vodom. Ne smijete otvarati, zdrobiti ili žvakati kapsulu prije nego je progutate, jer time možete promijeniti količinu lijeka koji uđe u Vaše tijelo.

Možete uzeti kapsulu s hranom ili bez nje.

### **Ako uzmete više lijeka Litfulo nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Litfulo nego što ste trebali, javite se svom liječniku. Možete dobiti neke od nuspojava opisanih u dijelu 4.

### **Ako ste zaboravili uzeti lijek Litfulo**

- Ako propustite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite, osim ako je preostalo manje od 8 sati do Vaše sljedeće doze.



- Ako je preostalo manje od 8 sati do Vaše sljedeće doze, samo preskočite propuštenu dozu i uzmite svoju sljedeću dozu kao i obično, prema rasporedu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu.

#### **Ako prestanete uzimati lijek Litfulo**

Ne smijete prestati uzimati lijek Litfulo bez konzultacija sa svojim liječnikom.

Ako trebate prestati uzimati lijek Litfulo na kratko vrijeme (ne dulje od 6 tjedana), rizik da ćete izgubiti dlake na vlasištu je nizak.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Ozbiljne nuspojave**

Obavijestite svog liječnika i odmah zatražite liječničku pomoć ako dobijete bilo koje znakove:

- herpes zoster, bolnog osipa na koži s mjehurićima sa ili bez vrućice,
- koprivnjače, osipa na koži koji svrbi.

##### **Druge nuspojave**

**Česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Infekcije nosa, grla ili dušnika
- Proljev
- Omaglica
- Akne
- Osip (osim koprivnjače i herpes zoster)
- Upala (oticanje) folikula dlaka koja može svrbjeti ili biti bolna (folikulitis)
- Povećanje razina enzima poznatog pod nazivom kreatin fosfokinaza koje se pokazuje u krvnim pretragama (povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi)

**Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Nizak broj trombocita koji se pokazuje na krvnim pretragama (smanjen broj trombocita)
- Nizak broj bijelih krvnih stanica koji se pokazuje na krvnim pretragama (smanjen broj limfocita)
- Povećanje razine jetrenih enzima u krvi (povećane vrijednosti ALT-a i AST-a)

##### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

#### **5. Kako čuvati Litfulo**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, boci ili blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što lijek Litfulo sadrži

- Djelatna tvar je ritlecitinib.  
Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ritlecitiniba u obliku ritlecitinibtosilata.
- Drugi sastojci su:  
Sadržaj tvrde kapsule: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krosповидон, gliceroldibehenat (pogledajte dio 2., „Lijek Litfulo sadrži laktozu hidrat“).  
Ovojnica tvrde kapsule: hipromeloza (E464), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), boja Brilliant Blue FCF (E133).  
Tinta za označavanje: šelak, propilenglikol, koncentrirana otopina amonijaka, crni željezov oksid (E172), kalijev hidroksid.

### Kako lijek Litfulo izgleda i sadržaj pakiranja

Litfulo 50 mg neprozirne tvrde kapsule imaju žuto tijelo s plavom kapicom, približne su duljine od 16 mm i širine od 6 mm te je na tijelu otisnuto „RCB 50“, a na kapici „Pfizer“ u crnoj boji.

Tvrde kapsule od 50 mg dostupne su u bočicama od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem, koje sadrže 28 tvrdih kapsula, ili u OPA/Al/PVC/Al blisterima, koji sadrže 30 ili 90 tvrdih kapsula. Bočica sadrži silika gel kao sredstvo za sušenje kako bi kapsule ostale suhe. Nemojte progutati silika gel koji služi kao sredstvo za sušenje.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

### Proizvođač

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**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  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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  
farmaceutске 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.