

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Litfulo 50 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg ritlecitinibnek megfelelő ritlecitinib-tozilátot tartalmaz kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok)

21,27 mg laktóz-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Átlátszatlan, körülbelül 16 mm hosszú és 6 mm széles kemény kapszula, melynek alsó része sárga, felső része kék, az alsó rész feketével nyomtatott „RCB 50”, a felső rész pedig „Pfizer” felirattal van ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Litfulo súlyos alopecia areata kezelésére javallott felnőttek, valamint 12 éves és idősebb gyermekek és serdülők részére (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést alopecia areata diagnosztizálásában és kezelésében tapasztalt egészségügyi szakembernek kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis naponta egyszer 50 mg.

A kezelés előnyeit és kockázatait rendszeres időközönként, egyénre szabottan újra kell értékelni.

Meg kell fontolni a kezelés leállítását azon betegeknél, akiknél nincs jele terápiás előnynek 36 hét után.

1. táblázat Mért laboratóriumi értékek és monitorozási iránymutatások

Mért laboratóriumi értékek	Monitorozási iránymutatások	Teendő
Thrombocyta-szám	A kezelés megkezdése előtt, 4 héttel a kezelés megkezdése után, ezután pedig a betegkezelési rutinnak megfelelően.	A kezelést le kell állítani, ha a thrombocyta-szám $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Lymphocyta-szám		A kezelést meg kell szakítani, ha az ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, és csak akkor kezdhető újra, amikor az ALC ismét meghaladja ezt az értéket.

Rövidítés: ALC = abszolút lymphocyta-szám

A kezelés megkezdése

A ritlecitinib-kezelés nem kezdhető meg olyan betegek esetén, akiknél az abszolút lymphocyta-szám (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ vagy a thrombocyta-szám $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (lásd 4.4 pont).

A kezelés megszakítása vagy leállítása

Ha a betegnél súlyos fertőzés vagy opportunista fertőzés alakul ki, a fertőzés kontrollálásáig a ritlecitinib adását fel kell függeszteni (lásd 4.4 pont).

Szükség lehet a kezelés megszakítására vagy leállítására az 1. táblázatban jelzett, kóros hematológiai értékek kezeléséig.

Ha szükséges a kezelés felfüggesztése, a kezelés 6 hétnél rövidebb ideig tartó átmeneti megszakítása esetén a visszanőtt hajszálak jelentős mértékű kihullásának kockázata alacsony.

Kihagyott dózisok

Ha a beteg kihagy egy dózist, fel kell hívni a figyelmét, hogy vegye be azt a lehető leghamarabb, kivéve, ha már csak kevesebb mint 8 óra van hátra a következő dózis előtt, ebben az esetben a betegnek nem szabad bevennie a kihagyott dózist. Ezt követően az adagolást a szokott időben kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

A ritlecitinibet nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (end-stage renal disease, ESRD) szenvedő vagy vesetranszplantáción átesett betegek esetén, ezért alkalmazása ezen betegeknél nem ajánlott.

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhe (Child–Pugh A) vagy közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A ritlecitinib ellenjavallt súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra ≥ 65 éves betegeknél. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ≥ 65 éves betegekkel kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

Nincs szükség dózismódosításra 12 és < 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél.

A Litfulo biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A Litfulo-t naponta egyszer kell bevenni étkezés közben vagy attól függetlenül.

A kapszulákat egészben kell lenyelni, nem szabad összetörni, részekre osztani vagy összerágni, mert az ilyen bevételi módokat nem vizsgálták a klinikai vizsgálatokban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagá(ai)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Aktív, súlyos fertőzések, beleértve a tuberculosist (tbc-t) (lásd 4.4 pont).
- Súlyos májkárosodás (lásd 4.2 pont).
- Terhesség és szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Súlyos fertőzések

A ritlecitinibet kapó betegeknél jelentettek súlyos fertőzéseket. A leggyakoribb súlyos fertőzés az appendicitis, a COVID-19-fertőzés (beleértve a tüdőgyulladást) és a sepsis volt. Aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél tilos megkezdeni a ritlecitinib-kezelést (lásd 4.3 pont).

Mérlegelni kell a kezelés kockázatait és előnyeit azon betegeknél:

- akik krónikus vagy kiújuló fertőzésben szenvednek;
- akik tuberculosis- (tbc) fertőzés kockázatának voltak kitéve;
- akik anamnézisében súlyos vagy opportunist fertőzés szerepel;
- akik endémiás tbc-s vagy mycososis területen éltek vagy oda utaztak, valamint
- akiknek olyan alapbetegségük van, amely fertőzésre hajlamosít.

A betegeket szorosan monitorozni kell a fertőzések jeleinek és tüneteinek kialakulása tekintetében a ritlecitinib-kezelés alatt és után. Ha a betegnél súlyos fertőzés vagy opportunist fertőzés alakul ki, a kezelést meg kell szakítani. Azon betegeknél, akiknél a ritlecitinib-kezelés alatt új fertőzés lép fel, szükséges az immunkompromittált betegek esetén megfelelő azonnali és teljes körű diagnosztikai vizsgálatok elvégzése, majd megfelelő antimikrobiális terápiát kell kezdeni, és a beteg állapotát szorosan monitorozni kell. A kezelés megszakítása esetén a ritlecitinib alkalmazása a fertőzés sikeres kontrollálása után folytatható.

Mivel az idősek és a cukorbetegség körében általában nagyobb a fertőzések incidenciája, az idősek és a cukorbetegség kezelése során körültekintően kell eljárni, és különös figyelmet kell fordítani a fertőzések előfordulására.

Tuberculosis

A betegeknél a ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt tbc-szűrővizsgálatot kell végezni. Tilos ritlecitinibet adni aktív tbc-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt el kell kezdeni a tbc-ellenes kezelést azon betegeknél, akiknél újonnan diagnosztizáltak látens tbc-fertőzést, vagy akik korábban nem kezelt látens tbc-fertőzéssel élnek. Negatív látens-tbc-vizsgálati eredményű betegeknél a magas kockázatú betegek esetén a ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt így is megfontolandó a tbc elleni kezelés, illetve a ritlecitinib-kezelés során megfontolandó a tbc-fertőzés magas kockázatának kitett betegek szűrővizsgálata.

Vírusreaktiváció

Beszámoltak vírusreaktiváció – beleértve a herpes-vírus (pl. herpes zoster) reaktivációját – eseteiről (lásd 4.8 pont). Ha egy betegnél herpes zoster alakul ki, megfontolandó a kezelés ideiglenes felfüggesztése addig, amíg az epizód meg nem szűnik.

A ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt szűrővizsgálatot kell végezni vírusos hepatitisre a klinikai irányelveknek megfelelően. A ritlecitinibbel végzett vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél hepatitis B vagy C vírus általi fertőzés bizonyítéka állt fenn. A ritlecitinib-kezelés során ajánlott a vírusos hepatitis reaktivációjának klinikai irányelveknek megfelelő monitorozása. Reaktiváció bizonyítéka esetén konzultálni kell egy hepatológussal.

Maligntás (beleértve a nem melanoma típusú bőrdaganatot)

A ritlecitinibet kapó betegeknél malignitásokról, többek között nem melanoma típusú bőrdaganatról (non-melanoma skin cancer, NMSC) számoltak be.

Nem ismert, hogy a szelektív JAK3-gátlás összefügg-e a Janus-kináz (JAK) – azon belül elsősorban a JAK1 és JAK2 – gátlásán alapuló mellékhatásokkal. A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) 50 éves vagy idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett rheumatoid arthritises (RA) betegek körében végzett nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában a tumornekrózis-faktor- (TNF) gátlókhoz képest a tofacitinib alkalmazása esetén a rosszindulatú daganatok, különösen a tüdőrák, a lymphoma és az NMSC nagyobb gyakoriságát figyelték meg.

Korlátozott számú klinikai adat áll rendelkezésre a ritlecitinib-expozíció és a malignitások kialakulása között fennálló lehetséges kapcsolat felmérésére. A hosszú távú biztonságossági értékelés folyamatban van. A kezelés megkezdése vagy folytatása előtt mérlegelni kell a ritlecitinib-kezelés kockázatait és előnyeit az olyan betegeknél, akik – a sikeresen kezelt NMSC-n vagy méhnyakrákon kívül más – ismert malignitásban szenvednek.

Javasolt rendszeres bőrvizsgálatot végezni az olyan betegeknél, akiknél fokozott a bőrdaganat kialakulásának kockázata.

Súlyos nemkívánatos cardiovascularis események (MACE), mélyvénás thrombosis (DVT) és tüdőembolia (PE)

Ritlecitinibet kapó betegeknél vénás és artériás thromboembolia, köztük MACE eseteiről számoltak be.

Nem ismert, hogy a szelektív JAK3-gátlás összefügg-e a Janus-kináz (JAK) – azon belül elsősorban a JAK1 és JAK2 – gátlásán alapuló mellékhatásokkal. A tofacitinib (egy másik JAK-gátló) 50 éves vagy idősebb, legalább egy további cardiovascularis kockázati tényezővel érintett RA-betegek körében végzett nagy, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatában a TNF-gátlókhoz képest a tofacitinib alkalmazása esetén a MACE (amelynek meghatározása: cardiovascularis halálozás, a nem halálos szívinfarktus és a nem halálos stroke) magasabb arányát, valamint a vénás thromboemboliák – beleértve a DVT és a PE eseteit – dózisfüggően magasabb gyakoriságát figyelték meg.

A ritlecitinib hosszú távú biztonságossági értékelése folyamatban van. A ritlecitinib körültekintően alkalmazandó a thromboembolia ismert kockázati tényezőivel élő betegeknél. Thromboemboliás esemény gyanúja esetén a betegnél a ritlecitinib alkalmazásának leállítása és azonnali újraértékelése javasolt. A ritlecitinib-kezelés kockázatait és előnyeit a betegeknél a terápia megkezdése előtt mérlegelni kell.

Neurológiai események

A ritlecitinibhez kapcsolódó axonális dystrophiát figyelték meg Beagle kutyákkal végzett krónikus

toxicitási vizsgálatokban (lásd 5.3 pont). A ritlecitinib-kezelést abba kell hagyni olyan esetekben, amikor megmagyarázhatatlan neurológiai tünetek jelentkeznek.

Kóros hematológiai eredmények

Ritlecitinib-kezelés esetén a lymphocyta- és thrombocyta-szám csökkenését észlelték (lásd 4.8 pont). A ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt el kell végezni az ALC és thrombocyta-szám mérését. A ritlecitinib-kezelés nem kezdhető meg olyan betegek esetén, akiknél az $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ vagy a thrombocyta-szám $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. A ritlecitinib-kezelés megkezdése után az ALC és a thrombocyta-szám eltérései esetén a kezelés megszakítása vagy leállítása javasolt (lásd 4.2 pont). Az ALC és thrombocyta-szám mérése a ritlecitinib-kezelés megkezdése után 4 héttel, majd a betegkezelési rutinnak megfelelően javasolt.

Védőoltások

Nincsenek rendelkezésre álló adatok a ritlecitinibet kapó betegeknél a védőoltásokra adott választ illetően. A kezelés során vagy közvetlenül azt megelőzően kerülendő az élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása. A ritlecitinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a betegeknél az immunizációk naprakész elvégzése, beleértve a profilaktikus herpes zoster védőoltást, az érvényes immunizálási irányelveknek megfelelően.

Idősek

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a ≥ 65 éves betegekkel kapcsolatban. A ≥ 65 éves betegeknél az életkor kockázati tényezőnek számít az alacsonyabb ALC szempontjából.

Ismert hatású segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek lehetséges hatása a ritlecitinib farmakokinetikájára

Az erős CYP3A-inhibitor itraconazol többszöri 200 mg-os dózisának együttes alkalmazása körülbelül 15%-kal növelte a ritlecitinib koncentráció-idő görbe alatti területének (area under curve, AUC_{inf}) értékét. Ez nem tekinthető klinikailag jelentősnek, ezért a ritlecitinib CYP3A-inhibitorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség dózismódosításra.

A CYP enzimek erős induktorának számító rifampicin többszöri 600 mg-os dózisának együttes alkalmazása körülbelül 44%-kal csökkentette a ritlecitinib AUC_{inf} -értékét. Ez nem tekinthető klinikailag jelentősnek, ezért a ritlecitinib CYP-induktorokkal való együttes alkalmazása esetén nincs szükség dózismódosításra.

A ritlecitinib lehetséges hatása egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

A naponta egyszeri 200 mg ritlecitinib többszörös dózisa a CYP3A4-szubsztrát midazolám AUC_{inf} -értékét körülbelül 2,7-szeresére, illetve C_{max} -értékét körülbelül 1,8-szeresére növelte. A ritlecitinib a CYP3A közepesen erős inhibitora; emiatt körültekintően kell eljárni a ritlecitinib és a CYP3A-szubsztrátok (pl. kinidin, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, pimozyd) egyidejű alkalmazása esetén akkor, amikor a közepes mértékű koncentrációváltozás súlyos mellékhatásokat okozhat. Figyelembe kell venni a CYP3A-szubsztrátra (pl. kolchicin, everolimus, takrolimus, szilolimusz) vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat.

A naponta egyszeri 200 mg ritlecitinib többszörös dózisa a CYP1A2-szubsztrát koffein AUC_{inf} -értékét körülbelül 2,7-szeresére, illetve C_{max} -értékét körülbelül 1,1-szeresére növelte. A ritlecitinib a CYP1A2 közepesen erős inhibitora; emiatt körültekintően kell eljárni a ritlecitinib és a CYP1A2 egyéb szubsztrátjainak (pl. tizanidin) egyidejű alkalmazása esetén azon esetekben, ahol a közepes mértékű koncentrációváltozás súlyos mellékhatásokat okozhat. Figyelembe kell venni a CYP1A2-szubsztrátra (pl. teofillin, pirfenidon) vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat.

A ritlecitinib egyszeri 400 mg-os dózisának együttes alkalmazása a szumatriptán (a szerveskation-transzporter [OCT]1 szubsztrátja) AUC_{inf} -értékét körülbelül 1,3–1,5-szeresére növelte az önmagában alkalmazott szumatriptán-dózishoz képest. A szumatriptán-expozíció emelkedése klinikailag nem jelentős. Körültekintően kell eljárni a ritlecitinib és OCT1-szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén azon esetekben, ahol kis mértékű koncentrációváltozás súlyos mellékhatásokat okozhat.

A ritlecitinib nem okozott klinikailag jelentős változásokat a szájon át szedhető fogamzásgátlók (pl. etinilösztadiol vagy levonorgesztrel), a CYP2B6-szubsztrátok (pl. efavirenz), a CYP2C-szubsztrátok (pl. tolbutamid) vagy a P1B1 szervesanion-transzporter (OATP1B1), az emlőrákrezisztencia-fehérje (breast cancer resistant protein, BCRP) és az OAT3 (pl. rozuvasztatin) szubsztrátjainak expozíciójában.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A ritlecitinib alkalmazása nem ajánlott olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a Litfulo utolsó dózisát követően még 1 hónapig.

Terhesség

A ritlecitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A ritlecitinib nagy dózisban alkalmazva teratogén volt patkányoknál és nyulaknál (lásd 5.3 pont). A Litfulo ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok a ritlecitinib kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont). Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Litfulo alkalmazása ellenjavallt a szoptatás időszakában (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A ritlecitinib emberi termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték. Patkányok esetén nem volt megfigyelhető a termékenységre gyakorolt hatás klinikailag jelentős expozíciók esetén (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Litfulo nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hasmenés (9,2%), acne (6,2%), felső légúti fertőzések (6,2%), urticaria (4,6%), bőrkütiés (3,8%), folliculitis (3,1%) és szédülés (2,3%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Összesen 1630 beteget kezeltek ritlecitinibbel, ami 3751 betegévnél megfelelő expozíciót jelentett. Három placebokontrollos vizsgálatot (130 résztvevő naponta egyszer 50 mg ritlecitinibet és 213 résztvevő placebót kapott) vontak össze a kezelés megkezdésétől legfeljebb 24 hétig alkalmazott ritlecitinib biztonságosságának értékeléséhez a placebóval összehasonlítva.

Az alopecia areata placebokontrollos vizsgálataiban megfigyelt mellékhatásokat a 2. táblázat sorolja fel szervrendszerenként és gyakoriságuként, az alábbi kategóriákat alkalmazva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$). Az egyes gyakorisági csoportokban a mellékhatások felsorolása a súlyosság szerint csökkenő sorrendben történik.

2. táblázat Mellékhatások

Szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Herpes zoster Folliculitis Felső légúti fertőzések	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Acne Urticaria Bőrkütiés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Kreatin-foszfokináz emelkedett vérszintje	Csökkent thrombocyta-szám Csökkent lymphocyta-szám Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz- (GPT [ALAT]) szint (a normál felső határérték háromszorosát meghaladó – $> 3 \times \text{ULN}$ – mértékben ^a) Emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz- (GOT [ASAT]) szint ($> 3 \times \text{ULN}$ ^a)

a. Tartalmazza a laboratóriumi értékek monitorozása során észlelt változásokat.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A placebokontrollos vizsgálatokban összességében a legfeljebb 24 hétig placebót kapó betegek 31%-ánál (80,35/100 betegévnél) és a legfeljebb 24 hétig 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek 33%-ánál (74,53/100 betegévnél) jelentettek fertőzéseket. Az AA-I vizsgálatban összességében a legfeljebb 48 hétig 50 mg-os vagy nagyobb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek 51%-ánál (89,32/100 betegévnél) jelentettek fertőzéseket.

Az integrált biztonságossági elemzés során – beleértve a hosszú távú vizsgálatot és egy, a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot is – ritlecitinib-kezelésben részesült összes beteg közül az 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek összesen 56,3%-ánál (45,3/100 betegévnél) jelentettek fertőzéseket. A legtöbb fertőzés súlyossága enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A placebokontrollos vizsgálatokban a herpes zoster-fertőzéssel összefüggő mellékhatásokról beszámoló betegek aránya az 50 mg ritlecitinibet szedő csoportban 1,5% volt, míg a placebocsoportban 0%. Egyik herpes zosterhez köthető esemény sem volt súlyos; 1 betegnél, aki 200 mg/50 mg ritlecitinibet kapott (naponta egyszer 200 mg 4 héten keresztül, majd naponta egyszer 50 mg), varicella zoster vírusfertőzés lépett fel, amely az opportunist fertőzés (multidermatomális herpes zoster) kritériumainak megfelelt. Az AA-I vizsgálatban a legfeljebb 48 hétig a ritlecitinib 50 mg-os vagy annál magasabb dózisával kezelt betegek 2,3%-a (2,61/100 betegév) jelentett herpes zoster-fertőzést. Az integrált biztonságossági elemzésben a ritlecitinibbel kezelt összes beteg körében (beleértve a hosszú távú vizsgálatot és egy, a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot is) a herpes zoster előfordulási gyakorisága 1,05/100 betegév volt az 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegeknél.

A placebokontrollos vizsgálatokban nem jelentettek súlyos fertőzéseket a legfeljebb 24 hétig placebót kapó vagy 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegeknél. A 200 mg/50 mg ritlecitinibbel kezelt betegeknél a súlyos fertőzések aránya és gyakorisága 0,9% volt (2,66/100 betegév). Az AA-I vizsgálatban a legfeljebb 48 hétig 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek 0,8%-ánál (0,86/100 betegév) jelentettek súlyos fertőzéseket. Az integrált biztonságossági elemzésben – beleértve a hosszú távú vizsgálatot és a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot is – az 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt összes beteg körében a súlyos fertőzések aránya és gyakorisága 1,3% (0,57/100 betegév) volt.

Opportunista fertőzések

A placebokontrollos vizsgálatokban 200 mg/50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek közül 1 betegnél (0,50/100 betegév), az AA-I vizsgálatban legfeljebb 48 hétig kezelt betegek közül egynél sem, az integrált biztonságossági elemzésben 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek közül (beleértve a hosszú távú vizsgálatot és egy, a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot) pedig 4 betegnél (0,12/100 betegév) jelentettek opportunist multidermatomális herpes zoster-fertőzést. Az opportunist herpes zoster-fertőzések esetei enyhék vagy közepesen súlyosak voltak.

Csökkent lymphocyta-szám

A placebokontrollos vizsgálatokban legfeljebb 24 hétig, illetve az AA-I vizsgálatban legfeljebb 48 hétig tartó ritlecitinib-kezelés a lymphocyta-szám csökkenésével járt. A lymphocyta-számra gyakorolt hatás maximuma 4 héten belül jelentkezett, majd a kezelés folytatásával a lymphocyta-szám alacsonyabb szinten stabilizálódott. Az integrált biztonságossági elemzésben – beleértve a hosszú távú vizsgálatot és egy, a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot is – az 50 mg-os ritlecitinibbel kezelt összes beteg közül 3 résztvevőnél (0,2%) mértek igazoltan $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ értéket.

Csökkent thrombocyta-szám

A placebokontrollos vizsgálatokban legfeljebb 24 hétig, illetve az AA-I vizsgálatban legfeljebb 48 hétig tartó ritlecitinib-kezelés a thrombocyta-szám csökkenésével járt. A thrombocyta-száma gyakorolt hatás maximuma 4 héten belül jelentkezett, ami után a thrombocyta-szám a kezelés folytatásával alacsonyabb szinten stabilizálódott. Az integrált biztonságossági elemzésben – beleértve a hosszú távú vizsgálatot és egy, a vitiligo kapcsán végzett vizsgálatot is – az 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt összes beteg közül 2 betegnél (0,1%) mértek igazoltan $< 100 \times 10^3/mm^3$ thrombocyta-számot.

Kreatin-foszfokináz-szint (CPK) emelkedése

A placebokontrollos vizsgálatokban a legfeljebb 24 hétig 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek közül 2 betegnél (1,5%) jelentették a vér CPK-szintjének emelkedését. Az AA-I vizsgálatban a legfeljebb 48 hétig 50 mg-os vagy annál nagyobb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek 3,8%-ánál jelentették a vér CPK-szintjének emelkedését. A normálérték felső határát (upper limit of normal, ULN) $> 5 \times$ mértékben meghaladó CPK-emelkedést a placebót kapó betegek közül 2-nél (0,9%) és az 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek közül 5-nél (3,9%) jelentettek. Az AA-I vizsgálatban legfeljebb 48 hétig 50 mg-os vagy annál nagyobb dózisú ritlecitinibbel kezelt betegek 6,6%-ánál jelentettek $> 5 \times ULN$

mértékű CPK-emelkedést. A legtöbb szintemelkedés átmeneti volt, és egyik sem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Emelkedett transzaminázszint

A placebokontrollos vizsgálatokban a legfeljebb 24 hétig 50 mg-os vagy annál magasabb dózisú ritlecitinibbel kezelt 3 betegnél (0,9%) jelentettek $> 3 \times \text{ULN}$ mértékű GPT-szint-emelkedést, illetve 2 betegnél (0,6%) jelentettek $> 3 \times \text{ULN}$ mértékű GOT-szint-emelkedést. A legtöbb szintemelkedés átmeneti volt, és egyik sem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gyermekek és serdülők

Összesen 181 gyermeket és serdülőt (12 és < 18 év között) vontak be az alopecia areata ritlecitinibbel végzett vizsgálataiba.

A gyermekeknél és serdülőknél megfigyelt biztonságossági profil hasonló volt a felnőtt populációnál megfigyeltnél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A placebokontrollos vizsgálatokban a ritlecitinibet legfeljebb egyetlen, szájon át adott 800 mg-os dózisban és 14 napon át, naponta egyszer szájon át adott 400 mg-os dózisban alkalmazták. Nem azonosítottak specifikus toxicitást. Túladagolás esetén javasolt a beteg monitorozása a mellékhatások jelei és tünetei tekintetében (lásd 4.8 pont). A ritlecitinib-túladagolás esetére nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. A kezelésnek tüneti támogató kezelésnek kell lennie.

Az egészséges felnőtt önkénteseknek szájon át adott legfeljebb egyszer 800 mg-os dózis farmakokinetikai (PK) adatai alapján az alkalmazott dózis több mint 90%-a várhatóan 48 órán belül eliminálódik.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, Janus-kináz- (JAK-) inhibitorok, ATC kód: L04AF08

Hatásmechanizmus

A ritlecitinib irreverzibilisen és szelektíven gátolja a Janus-kináz (JAK) 3 és a hepatocelluláris carcinómában expresszáldó tirozinkináz (TEC) enzimsaládot az adenzin-trifoszfát (ATP) kötőhely blokkolása által. Sejtvizsgálatokban a ritlecitinib specifikusan gátolja a közös γ láncsal rendelkező citokinek (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 és IL-21) jelátvitelét a JAK3-függő közös γ láncú receptorokon keresztül. Emellett a ritlecitinib gátolja a TEC kinázcsaládot, ami az NK-sejtek és a CD8+ T-sejtek csökkent citolitikus aktivitását eredményezi.

A JAK3 és a TEC család által mediált jelátviteli utak részt vesznek az alopecia areata patogenezisében, bár a teljes patofiziológia még nem ismert.

Farmakodinámiás hatások

Lymphocyta-alcsoportok

Az alopecia areatában szenvedő betegeknél a ritlecitinib-kezelés az abszolút lymphocyta-szint, valamint a T-lymphocyták (CD3) és a T-lymphocyta-alcsoportok (CD4 és CD8) szintjének dózisfüggő, korai csökkenésével járt. A kezdeti csökkenés után a szintek részben helyreálltak és a 48. hétig stabilak maradtak. A B-limfociták (CD19) esetében egyik kezelési csoportban sem figyeltek meg változást. Az NK-sejtek (CD16/56) esetében dózisfüggő, korai csökkenést tapasztaltak, amely a 48. hétig stabil maradt az alacsonyabb szinten.

Immunoglobulinok

Az alopecia areatában szenvedő betegeknél a ritlecitinib-kezelés a 48. hétig nem járt az immunoglobulin (Ig)G, IgM vagy IgA szintjének klinikailag jelentős változásával, ami a szisztémás humorális immunszuppresszió hiányára utal.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A ritlecitinib hatásosságát és biztonságosságát egy kulcsfontosságú (pivotális), randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AA-I vizsgálat) értékelték 12 éves vagy annál idősebb, $\geq 50\%$ -os fejbőrt érintő hajhullással járó alopecia areatában (beleértve az alopecia totalis és az alopecia universalis) szenvedő betegeknél. Ebben a vizsgálatban a ritlecitinibre adott dózisfüggő választ is értékelték. A vizsgálat kezelési időszaka egy 24 hetes placebokontrollos szakaszból és egy 24 hetes kiterjesztési szakaszból állt. Az AA-I vizsgálatban összesen 718 beteget vizsgáltak, akiket a következő kezelési rendek egyikére randomizáltak a 48 hetes vizsgálati időszakra: 1) 4 héten keresztül naponta egyszer 200 mg ritlecitinib, majd 44 héten keresztül naponta egyszer 50 mg; 2) 4 héten keresztül naponta egyszer 200 mg, majd 44 héten keresztül naponta egyszer 30 mg; 3) 48 héten keresztül naponta egyszer 50 mg; 4) 48 héten keresztül naponta egyszer 30 mg; 5) 48 héten keresztül naponta egyszer 10 mg; 6) 24 héten keresztül placebo, majd 4 héten keresztül naponta egyszer 200 mg, majd 20 héten keresztül naponta egyszer 50 mg; vagy 7) 24 héten keresztül placebo, majd 24 héten keresztül 50 mg.

A vizsgálatban elsődleges kimenetelként azon vizsgálati alanyok arányát értékelték, akiknél a 24. héten a SALT (Severity of Alopecia Tool, az alopecia súlyosságát mérő skála) pontszám ≤ 10 volt (a fejbőr 90%-os vagy annál nagyobb arányú hajas fedettsége). Emellett a vizsgálatban másodlagos kimenetelként a 24. héten értékelték a beteg általános állapotának változását mérő skálával (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) mért választ, továbbá másodlagos kimenetelként ugyancsak értékelték a 24. héten a ≤ 20 -as SALT pontszámot (a fejbőr 80%-os vagy annál nagyobb arányú hajas fedettsége) és a szemöldök és/vagy szempillák újránövekedésének javulását a 24. héten.

Kiindulási jellemzők

Az AA-I vizsgálatban 12 éves vagy annál idősebb férfi és női betegeket vizsgáltak. Minden betegnek $\geq 50\%$ -os (SALT-pontszám ≥ 50) fejbőrt érintő hajhullással jellemezhető areata alopeciája volt, az előző 6 hónapon belül a terminális hajnövekedésre utaló bizonyítékok nélkül; a hajhullás jelenlegi epizódja ≤ 10 éve tartott, és a hajhullásnak nem volt más ismert oka (pl. androgén alopecia).

Az összes kezelési csoportban a betegek 62,1%-a volt nő, 68,0%-a volt fehérbőrű, 25,9%-a volt ázsiai és 3,8%-a volt feketebőrű vagy afroamerikai beteg. A betegek átlagéletkora 33,7 év volt, többségük (85,4%) felnőtt (≥ 18 éves) volt. Összesen 105 (14,6%) 12 és < 18 éves kor közötti beteget és 20 (2,8%) 65 éves vagy annál idősebb beteget választottak be. Az átlagos (szórás, SD) kiindulási abszolút SALT-pontszám 88,3 (16,87) és 93,0 (11,50) között volt a kezelési csoportokban; a kiinduláskor alopecia totalis/alopecia universalis nélküli betegek körében az átlagos SALT-pontszám 78,3 és 87,0 között volt. A kezelési csoportokban a kiinduláskor a betegek többségének rendellenes volt a szemöldöke (83,0%) és a szempillái (74,7%). Az alopecia areata diagnózisa óta eltelt idő mediánja 6,9 év, az alopecia areata aktuális epizódjának mediánja pedig 2,5 év volt. A randomizálást az alopecia totalis/alopecia universalis státusz alapján rétegezték; a betegek 46%-át a kiinduláskor 100-as SALT-pontszám alapján alopecia totalis/alopecia universalis kategóriába sorolták.

Klinikai válasz

A 24. hétre a placebohoz képest az 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek jelentősen nagyobb aránya ért el $SALT \leq 10$ szintű választ (3. táblázat). A $SALT \leq 10$ válasz aránya az 50 mg ritlecitinib esetében tovább nőtt a 48. hétre (1. ábra).

A 24. hétre a placebohoz képest az 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek jelentősen nagyobb aránya ért el a beteg általános állapotának változását mérő skálával (PGI-C) mért választ (3. táblázat), és a 48. hétre ez az arány tovább nőtt (1. ábra).

A 24. hétre a placebohoz képest az 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek jelentősen nagyobb aránya ért el $SALT \leq 20$ szintű választ (3. táblázat). A $SALT \leq 20$ válaszarány a 48. hétre tovább nőtt.

A szemöldök és/vagy szempilla újránövekedésében is javulást tapasztaltak a 24. hétre (3. táblázat) azon 50 mg ritlecitinibbel kezelt betegek körében, akiknél kiinduláskor a szemöldök és/vagy a szempilla rendellenes volt, és a 48. hétre további növekedést tapasztaltak.

A kezelés 24. héten megfigyelt hatásai az alcsoporthoz (életkor, nem, rassz, földrajzi régió, testtömeg, a betegség diagnózisa óta eltelt időtartam, a jelenlegi epizód időtartama, korábbi farmakológiai kezelés) összhangban voltak a teljes vizsgálati populációban elért eredményekkel. A kezelés 24. héten megfigyelt hatásai az alopecia totalis/alopecia universalis alcsoporthoz képest. A kezelés 24. héten megfigyelt hatásai a 12 és < 18 év közötti gyermekeknél és serdülőknél összhangban voltak a teljes vizsgálati populációban elért eredményekkel.

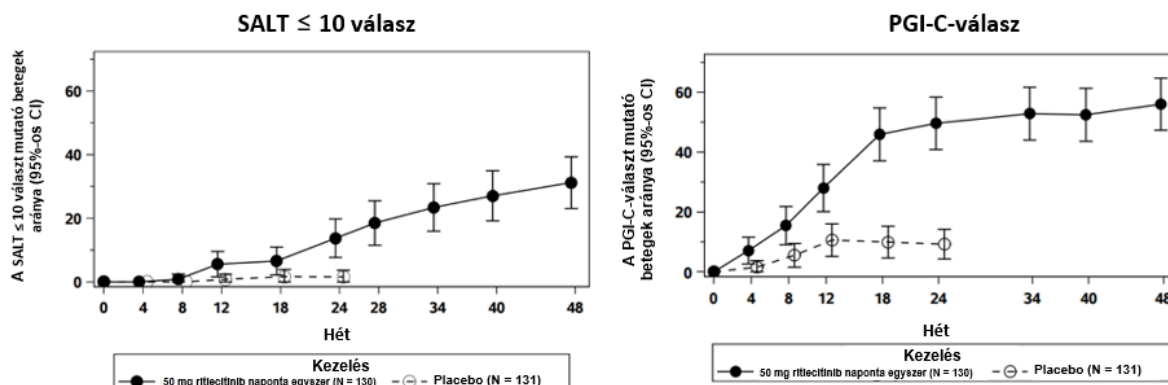
3. táblázat A ritlecitinib hatásossági eredményei a 24. héten

Végpont	50 mg ritlecitinib naponta egyszer (N = 130) Választ mutatók %-a	Placebo (N = 131) Választ mutatók %-a	Eltérés a placebótól (95%-os CI)
$SALT \leq 10$ válasz ^{a,b}	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-válasz ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
$SALT \leq 20$ válasz ^{d,e}	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-válasz ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA-válasz ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Rövidítések: EBA = szemöldök-értékelés; ELA = szempilla-értékelés; CI = konfidenciaintervallum; N = teljes betegszám; PGI-C = a beteg általános állapotának változását mérő skála; SALT = az alopecia súlyosságát mérő skála

- A $SALT \leq 10$ választ mutatók olyan betegek voltak, akiknél a fejbőr hajhullásának mértéke $\leq 10\%$ volt. A SALT-pontszám 0 és 100 közötti érték, 0 = nincs hajhullás a fejbőrön, 100 = teljes kopaszság.
- Statisztikailag szignifikáns, a multiplicitásra korrigálással.
- A PGI-C-választ mutatók olyan betegek voltak, akik „közepes mértékben javult” vagy „nagy mértékben javult” pontszámot kaptak a „nagy mértékben javult” és a „nagy mértékben romlott” közötti 7 pontos skála alapján.
- A $SALT \leq 20$ választ mutatók olyan betegek voltak, akiknél a fejbőr hajhullásának mértéke $\leq 20\%$ volt. A SALT-pontszám 0 és 100 közötti érték, 0 = nincs hajhullás a fejbőrön, 100 = teljes kopaszság.
- Statisztikailag szignifikáns.
- Az EBA-válasz a kiindulási értékhez képest legalább 2 fokozatú javulás vagy normál EBA-pontszám egy 4 pontos skálán a kiinduláskor rendellenes szemöldökű betegek esetén.
- Az ELA-válasz a kiindulási értékhez képest legalább 2 fokozatú javulás vagy normál ELA-pontszám egy 4 pontos skálán a kiinduláskor rendellenes szempillájú betegek esetén.

1. ábra. SALT ≤ 10 válasz és PGI-C-válasz a 48. hétig



Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; N = teljes betegszám; PGI-C = a beteg általános állapotának változását mérő skála; SALT = az alopecia súlyosságát mérő skála

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a ritlecitinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően alopecia areata kezelése indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ritlecitinib abszolút orális biohasznosulása körülbelül 64%. A jelölt hatóanyag szájon át és intravénásan történő alkalmazását követően a jelölt specieszek vizeletből való relatív visszanyerhetősége (oralis/intravénás) körülbelül 89% volt, ami nagy felszívódó frakciót (f_a) jelez. A plazma-csúskoncentráció többszöri szájon át adott dózist követően 1 órán belül kialakult. Az ételnek nincs klinikailag jelentős hatása a ritlecitinib felszívódásának mértékére, mivel a magas zsírtartalmú étkezés kb. 32%-kal csökkentette a ritlecitinib C_{max} -értékét és kb. 11%-kal növelte az AUC_{inf} -értékét. Placebokontrollos vizsgálatokban a ritlecitinibet étkezéstől függetlenül alkalmazták (lásd 4.2 pont).

In vitro a ritlecitinib a P-glikoprotein (P-gp) és a BCRP szubsztrátja. Mivel azonban a ritlecitinib jelentős frakciója felszívódik (f_a) és mind a C_{max} , mind pedig az AUC dózisarányosan nő (20–200 mg egyszeridózis-tartomány), a P-gp és a BCRP várhatóan nem gyakorol jelentős hatást a ritlecitinib felszívódására.

Eloszlás

Intravénás beadást követően a ritlecitinib eloszlási térfogata körülbelül 74 l. A keringő ritlecitinib körülbelül 14%-a plazmafehérjékhez, elsősorban albuminhoz kötődik. A ritlecitinib vér/plazma eloszlási aránya 1,62. A ritlecitinib kovalens inhibitor, amelyről kimutatták, hogy olyan célterületen kívüli fehérjékhez kötődik, mint a MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 és UGT1A4, amelyek közül néhánynak klinikai jelentősége lehet a gyógyszerkölsönhatásokban (lásd 4.5 pont).

Biotranszformáció

A ritlecitinib metabolizmusát a glutation-S-transzferáz (GST: citoszolikus GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1, és az eikozanoid- és glutationmetabolizmusban részt vevő mikroszomális membránkötött fehérje [MAPEG]1/2/3) és CYP enzimek (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 és CYP2C9) több izoformája mediálja, és egyetlen útvonal sem járul hozzá 25%-nál nagyobb mértékben a clearance-hez. Ezért a szelektív metabolikus útvonalakat gátló gyógyszerek valószínűleg nem befolyásolják a ritlecitinib

szisztémás expozícióját. A specifikus transzporterinhibitorok vélhetően nem okoznak klinikailag releváns változásokat a ritlecitinib biohasznosulásában.

Egy radioaktívan jelölt ritlecitinibbel végzett humán vizsgálatban a ritlecitinib volt a legnagyobb mennyiségben jelen lévő keringő speciesz (a keringő radioaktivitás 30,4%-a) szájon át történő adagolást követően, egy jelentős cisztein-konjugált metabolit, az M2 (16,5%) mellett, amely farmakológiailag inaktív.

Elimináció

A ritlecitinib elsődlegesen metabolikus clearance mechanizmusok által eliminálódik, a dózis körülbelül 4%-a távozik változatlan formában a vizelettel. A ritlecitinib radioaktívan jelölt dózisének körülbelül 66%-a a vizelettel és 20%-a a széklettel ürül. Többszöri szájon át történő adagolást követően a dinamikus egyensúlyi állapotot a nem stacionárius farmakokinetika miatt megközelítőleg a 4. napon érték el. A dinamikus egyensúlyi állapotra jellemző farmakokinetikai paraméterek – AUC_{tau} és C_{max} – 200 mg-ig megközelítőleg dózisarányosan emelkedtek; az átlagos terminális felezési idő 1,3–2,3 óra között volt.

Különleges betegcsoportok

Testtömeg, nem, genotípus, rassz és életkor

A testtömegnek, nemnek, GST P1, M1 és T1 genotípusnak, rassznak és életkornak nem volt klinikailag jelentős hatása a ritlecitinib-expozícióra.

Gyermekek és serdülők (≥ 12 – < 18 évesek)

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem volt klinikailag releváns különbség a ritlecitinib expozíciójában a gyermekeknél és serdülőknél a felnőtt betegekhez képest.

Gyermekek (< 12 évesek)

A ritlecitinib farmakokinetikai jellemzőit 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél még nem állapították meg.

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] < 30 ml/perc) az AUC_{24} körülbelül 55%-kal, illetve a C_{max} körülbelül 44%-kal volt magasabb, mint a normál vesefunkciójú résztvevőknél. Ezt a populációs farmakokinetikai elemzés is megerősítette. Ezek a különbségek nem tekinthetők klinikailag jelentősnek. A ritlecitinibet nem vizsgálták enyhe (eGFR: 60 és < 90 ml/perc közötti) vagy közepesen súlyos (eGFR: 30 és < 60 ml/perc közötti) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén kapott eredmények alapján azonban nem várható a ritlecitinib-expozíció klinikailag jelentős növekedése ezen betegeknél. Az eGFR és a résztvevők veseműködési státuszának besorolása az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease, étrend módosítása vesebetegségben) képlet segítségével történt.

A fenti szempontok alapján enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. A ritlecitinibet nem vizsgálták végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek és vesetranszplantáción átesett betegek esetén (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

A közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő betegeknél a ritlecitinib AUC_{24} értéke 18,5%-kal nőtt a normál májfunkciójú résztvevőkhöz képest. A ritlecitinibet nem vizsgálták enyhe (Child–Pugh A) májkárosodásban szenvedő betegeknél. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén kapott eredmények alapján azonban nem várható a ritlecitinib-expozíció klinikailag jelentős növekedése ezen betegeknél. Nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy

közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.2 pont). A ritlecitinibet nem vizsgálták súlyos (Child–Pugh C) májkárosodásban szenvedő betegeknel (lásd 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

Csökkent lymphocyta-számot és az immun- és haematolymphopoieticus rendszer szerveinek és szöveteinek csökkent lymphoid cellularitását figyelték meg nem klinikai toxicitási vizsgálatokban, amelyek a ritlecitinib farmakológiai tulajdonságainak (JAK3/TEC-gátlás) voltak tulajdoníthatók.

A ritlecitinib krónikus adagolása Beagle kutyáknak axonális dystrophia kialakulásához vezetett a napi 50 mg-mal kezelt betegeknel (a szabad hatóanyag AUC₂₄-értéke alapján) várt expozíció legalább 7,4-szeresének megfelelő szisztémás expozíció mellett. Az axonális dystrophia feltehetően a célponton kívüli neuronális fehérjékhez való kötődéssel függ össze. Nem ismert, hogy alacsonyabb szisztémás expozíció mellett előfordult-e axonális dystrophia kutyáknál. A napi 50 mg-mal kezelt betegeknel várt expozíció 33-szorosának megfelelő szisztémás expozíció mellett (a szabad hatóanyag AUC₂₄-értéke alapján) az axonális dystrophia neurológiai hallásvesztéssel járt. Bár ezek a vizsgálati eredmények a ritlecitinib adagolásának abbahagyása után kutyáknál reverzibilisnek bizonyultak, a krónikus adagolási rendben a betegeket fenyegető kockázatot nem lehet teljesen kizárni (lásd 4.4 pont).

Genotoxicitás

A ritlecitinib nem volt mutagén a bakteriális mutagenitási (Ames-) tesztben. A ritlecitinib nem aneugenikus vagy klasztogén a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 130-szorosának megfelelő expozíció esetén, az *in vivo* patkánycsontvelő mikronukleuszteszt eredményei alapján.

Karcinogenitás

6 hónapos Tg.ras H2 egereknél, amelyeknek a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 11-szeresének megfelelő expozícióban adtak ritlecitinibet, nem észleltek daganatképző hatásra utaló jeleket. Egy 2 éves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 29-szeresének megfelelő ritlecitinib-expozíció esetén nőstény patkányoknál jóindulatú thymomák, hím patkányoknál pedig jóindulatú follicularis pajzsmirigy-adenomák nagyobb incidenciáját észlelték. Ilyen ritlecitinib-expozíció mellett nem zárható ki a rosszindulatú thymomák nagyobb incidenciája a nőstény patkányoknál. A szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 6,3-szeresének megfelelő ritlecitinib-expozíció esetén nem észleltek a ritlecitinib-kezeléssel összefüggő thymomákat vagy follicularis pajzsmirigy-adenomákat.

Reproduktív és fejlődési toxicitás

A ritlecitinib nem volt hatással a nőstény patkányok termékenységére a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 55-szörösének megfelelő expozíció esetén. A szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 55-szörösének megfelelő expozíció mellett a hím patkányok termékenységére gyakorolt hatásokat mértek (nagyobb preimplantációs veszteség, ami a beágyazódási helyek alacsonyabb számát és ennek megfelelően alacsonyabb alomméretet okozott a ritlecitinibbel kezelt hímekkel párosított, ritlecitinibet korábban nem kapó nőstényeknek). A szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 14-szeresének megfelelő expozíció esetén nem észleltek a hímek termékenységére vonatkozó hatást. A patkányokon végzett termékenységi vizsgálatban semmilyen dózis esetén nem észleltek a spermatogenezisre (spermiumszám, spermiumtermelés sebessége, motilitás és morfológia) kifejtett hatást.

Egy vemhes patkányokon végzett embryofetalis fejlődési vizsgálatban a ritlecitinib szájon át történő adása a vemhesség 6–17. napján a magzati csontváz rendellenességeit és eltéréseit, valamint alacsonyabb magzati testtömeget okozott a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 49-szeresét meghaladó vagy azzal egyenlő expozíció esetén (lásd 4.3 pont). A szabad hatóanyag AUC-

értéke alapján az MRHD 16-szorosának megfelelő expozíció esetén nem tapasztaltak az embryofoetalis fejlődésre kifejtett hatást.

Egy vemhes nyulakon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálatban a ritlecitinib szájon át történő adása a vemhesség 7–19. napján a magzati átlagos testtömeg csökkenését, valamint a visceralis rendellenességek és a csontváz-rendellenességek és -eltérések nagyobb incidenciáját okozta a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 55-szorosának megfelelő expozíció esetén (lásd 4.3 pont). A szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 12-szorosának megfelelő expozíció esetén nem tapasztaltak embryofoetalis hatást.

Egy patkányokon végzett, pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban a ritlecitinib szájon át történő adása a vemhesség 6. napjától a szoptatás 20. napjáig fejlődési toxicitást okozott, amely alacsonyabb postnatalis túlélést, az utódok kisebb testtömegét és másodlagos fejlődési elmaradását okozta a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 41-szeresének megfelelő expozíció esetén (lásd 4.3 pont). Az F1 generáció tenyésztett nőstényeinél a szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 41-szeresének megfelelő expozíció esetén alacsonyabb átlagos sárgatestszaámot mutattak ki. A szabad hatóanyag AUC-értéke alapján az MRHD 14-szeresének megfelelő expozíció esetén nem tapasztaltak a pre- és postnatalis fejlődésre kifejtett hatást.

Egy fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatban a ritlecitinib születés utáni 10. naptól a 60. napig tartó szájon át történő adása (ami az emberi csecsemőkortól a serdülőkorig tartó életkornak feleltethető meg) nem járt az idegrendszerre vagy csontvázra gyakorolt hatásokkal.

Szoptatás

A ritlecitinib szoptató patkányoknak történő beadását követően a ritlecitinib koncentrációja a tejben idővel magasabb volt, mint a plazmában; a tej/plazma átlagos AUC-aránya 2,2 volt (lásd 4.3 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kemény kapszula tartalma

mikrokristályos cellulóz
laktóz-monohidrát
krospovidon
glicerín-dibehenát

Keménykapszula-héj

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
brillantszínű FCF (E133)

Jelölőfesték

sellak
propilénglikol
tömény ammóniaoldat
fekete vas-oxid (E172)
kálium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 db kemény kapszulát tartalmazó, nedvességmegkötő szilikagél betéttel ellátott, polipropilén kupakkal lezárt nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.

10 db kemény kapszulát tartalmazó OPA/Al/PVC/Al buboréksomagolás. Minden csomag 30 vagy 90 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A ritlecitinib bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs felületet, a terjesztés módját, illetve a program minden egyéb aspektusát.

Az oktatóprogram célja a készítményhez fűződő biztonságossági aggályokkal kapcsolatos tudatosság növelése – különös tekintettel a fertőzésekre (beleértve a herpes zostert és a súlyos, illetve opportunista fertőzéseket); a thromboemboliás eseményekre, beleértve a mélyvénás thrombosiszt, a

tüdőemboliát és az artériás thrombosit; a MACE-re, a malignitásokra, a neurotoxicitásra és az *in utero* expozíciót követő embryofoetalis toxicitásra.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell biztosítania minden olyan tagállamban, ahol a ritlecitinib forgalomba kerül, hogy minden egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja, kiadja vagy alkalmazza a ritlecitinibet, hozzáférjen/megkapja az alábbi oktatócsomagot:

Az orvosoknak szóló oktatóanyagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Alkalmazási előírás
- Betegtájékoztató
- Az egészségügyi szakembernek szóló útmutató
- Betegkártya

Az egészségügyi szakembernek szóló útmutatónak az alábbi kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatás, hogy hívják fel a betegek figyelmét a betegkártya fontosságára.
- *Fertőzések (beleértve a herpes zostert, valamint a súlyos és opportunista fertőzéseket) lehetséges kockázata*
 - Annak leírása, hogy a Litfulo alkalmazása tilos aktív, súlyos fertőzésben szenvedő betegeknél.
 - Tájékoztatás a Litfulo-kezelés alatti fertőzések kockázatáról.
 - Tájékoztatás arról, hogy a ritlecitinib felírásakor figyelembe kell venni a fertőzések kockázati tényezőit, beleértve az idős kort és a cukorbetegséget.
 - A fertőzés-kockázat csökkentési módjainak részletei konkrét klinikai intézkedésekkel (milyen laboratóriumi paramétereket kell mérni a Litfulo-kezelés megkezdésekor, tbc-szűrés, vírusos hepatitisz szűrése, valamint a Litfulo-kezelés ideiglenes megszakítása a fertőzés kontrollálásáig, ha egy fertőzés nem reagál a megfelelő kezelésre).
 - Tájékoztatás arról, hogy kerülendő az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a kezelés során vagy közvetlenül azt megelőzően, példákat említve az élő, attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákra.
- *A thromboemboliás események lehetséges kockázata, beleértve a mélyvénás thrombosit, a tüdőemboliát és az artériás thrombosit*
 - Tájékoztatás a Litfulo-val végzett vizsgálatok során megfigyelt vénás és artériás thromboemboliás, köztük MACE eseményekről.
 - A lehetséges kockázat csökkentésének részletezése: A Litfulo-t körültekintően kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a thromboembolia ismert kockázati tényezői fennállnak. Thromboemboliás esemény gyanúja esetén a betegnél a Litfulo alkalmazásának leállítása és azonnali újraértékelése javasolt. A kezelés kockázatainak és előnyeinek mérlegelése szükséges a Litfulo-kezelés betegeknél történő megkezdése előtt.
- *Malignitások lehetséges kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy malignitásokat – beleértve nem melanoma típusú bőrdaganatot – figyeltek meg a Litfulo vizsgálatában.
 - A lehetséges kockázat csökkentésének részletei konkrét klinikai intézkedésekkel (meg kell fontolni a Litfulo-kezelés kockázatait és előnyeit a kezelés megkezdése előtt azon betegeknél, akiknél ismert malignitás van jelen, illetve amikor megfontolják a Litfulo-kezelés folytatását azon betegeknél, akiknél malignitás alakul ki, valamint hogy javasolt a rendszeres bőrvizsgálat az olyan betegeknél, akiknél fokozott a bőrrák kockázata).
- *A neurotoxicitás lehetséges kockázata*
 - Tájékoztatás arról, hogy a ritlecitinibhez kapcsolódó axonális dystrophiát figyeltek meg a Beagle kutyákkal végzett krónikus toxicitási vizsgálatokban a napi 50 mg-mal kezelt betegeknél várt expozíció legalább 7,4-szeresének megfelelő szisztémás expozíció mellett. A napi 50 mg-mal kezelt betegeknél várt expozíció 33-szorosának megfelelő szisztémás expozíció esetén az axonális dystrophia neurológiai halláskárosodással járt. Bár ezek a vizsgálati eredmények a ritlecitinib adagolásának abbahagyása után kutyáknál reverzibilisnek bizonyultak, a krónikus adagolási rendben a betegeket fenyegető

kockázatot nem lehet teljesen kizárni. A rendelkezésre álló klinikai adatok nem jeleztek a neurológiai vagy audiológiai eredményekre gyakorolt hatást.

- A neurotoxicitás kockázatának csökkentésére vonatkozó részletek: A Litfulo-val történő kezelést le kell állítani abban az esetben, ha megmagyarázhatatlan neurológiai tünet jelentkezik.
- *Az embryofoetalis toxicitás lehetséges kockázata in utero expozíciót követően*
 - Tájékoztatás arról, hogy a ritlecitinib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.
 - A terhesség alatti expozíció kockázatcsökkentésének részletei a fogamzóképes nőknél, az alábbiak alapján: A Litfulo ellenjavallt terhesség alatt, és a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell arról, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt és a Litfulo alkalmazásának leállítását követő 1 hónapban, valamint hogy a betegek azonnal értesítsék a kezelőorvosukat, ha úgy gondolják, teherbe eshettek vagy ha a terhességük igazolódott.

A betegeknek szóló tájékoztató csomagnak az alábbiakat kell tartalmaznia:

- Betegtájékoztató
- Betegkártya
- **A betegkártyának** az alábbi kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:
 - Tájékoztatás a Litfulo-ról (azaz mi a Litfulo és milyen betegségek esetén alkalmazható).
 - A Litfulo felírójának elérhetőségi adatai.
 - Tájékoztatás arról, hogy a betegkártyát a betegnek mindig magánál kell tartania, és meg kell mutatnia az ellátásában részt vevő egészségügyi szakembereknek (azaz nem a Litfulo felíróinak, a sürgősségi betegellátó osztály egészségügyi szakembereinek stb.).
 - Azon fertőzések jeleinek/tüneteinek leírása, amelyekről a betegnek tudnia kell, hogy a kezelőorvoshoz fordulhassanak:
 - Tájékoztatás a betegeknek és a kezelőorvosuknak az élő kórokozót tartalmazó vakcinák kockázatáról, ha azokat közvetlenül a Litfulo-kezelés előtt, illetve a kezelés során kapják meg, példákat is említve az ilyen vakcinákra.
 - Emlékeztető a daganatos betegségek kialakulásának kockázatáról. A bőrrák tekintetében emlékeztető, hogy tájékoztassák kezelőorvosukat, ha bármilyen új növekedést észlelnek a bőrön.
 - A thromboemboliás események jeleinek/tüneteinek leírása, köztük a vérrögződést a vénákban (mélyvénás thrombosis), vagy a tüdőben (tüdőembolia), valamint vérrögződés az artériában (artériás thrombosis), a szívben (szívroham), az agyban (stroke) vagy a szemben (ez egyik szem mély látásvesztése), amelyekről a betegnek tudnia kell, hogy azonnal orvoshoz fordulhassanak.
 - Tájékoztatás arról, hogy a Litfulo-val történő kezelést le kell állítani abban az esetben, amikor megmagyarázhatatlan neurológiai tünetek jelentkeznek.
 - Tájékoztatás arról, hogy a Litfulo terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.
 - Tájékoztatás arról, hogyan csökkenthető a terhesség alatti expozíció kockázata fogamzóképes nők esetében a következők alapján:
 - A Litfulo terhesség alatt ellenjavallt. A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint a Litfulo utolsó adagját követően még 1 hónapig, továbbá azt kell tanácsolni a betegeknek, hogy haladéktalanul tájékoztassák kezelőorvosukat, ha úgy gondolják, hogy terhesek lehetnek, vagy ha a terhesség beigazolódik.
 - Emlékeztető a fogamzásgátlás használatára, hogy a Litfulo terhesség alatt ellenjavallt, és értesíteni kell az egészségügyi szakembert, ha a Litfulo szedése alatt teherbe esik.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA AZ 50 MG-OS KAPSZULÁHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Litfulo 50 mg kemény kapszula
ritlecitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ritlecitinibnek megfelelő ritlecitinib-tozilátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula
90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát ne ossza részekre, ne törje össze és ne rágja össze.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/23/1755/002 30 db kemény kapszula
EU/1/23/1755/003 90 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Litfulo 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLYCÍMKE AZ 50 MG-OS KAPSZULÁHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Litfulo 50 mg kemény kapszula
ritlecitinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg ritlecitinibnek megfelelő ritlecitinib-tozilátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidráatot tartalmaz. (További információkért lásd a betegtájékoztatót.)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát ne ossza részekre, ne törje össze és ne rágja össze.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő betétet.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1755/001 28 db kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Litfulo 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS AZ 50 MG-OS KAPSZULÁHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Litfulo 50 mg kemény kapszula
ritlecitinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pfizer Europe MA EEIG (a forgalomba hozatali engedély jogosultjának logójaként)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Litfulo 50 mg kemény kapszula ritlecitinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A jelen betegtájékoztató mellett kezelőorvosától kapni fog egy betegkártyát is, ami olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekről tudnia kell. Tartsa ezt a kártyát magánál.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Litfulo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Litfulo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Litfulo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Litfulo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Litfulo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Litfulo hatóanyaga a ritlecitinib. A készítményt súlyos foltos hajhullás (alopécia areáta) kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A foltos hajhullás egy olyan betegség, amelynek során a szervezet saját immunrendszere megtámadja a szőrtüszőket és gyulladást okoz, ami a haj és testszőrzet kihulláshoz vezet a fejbőrön, az arcon és/vagy a test más részein.

A Litfulo a szőrtüszők gyulladásában szerepet játszó JAK3 és TEC kináz nevű enzimek aktivitásának csökkentése révén hat. Ez csökkenti a gyulladást, és ezáltal a foltos hajhullásban szenvedő betegek hajnövekedéséhez vezet.

2. Tudnivalók a Litfulo szedése előtt

Ne szedje a Litfulo-t,

- ha allergiás a ritlecitinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha jelenleg fennálló, súlyos fertőzése van, beleértve a tuberkulózist.
- ha súlyos májproblémája van.
- ha terhes vagy szoptat (lásd a *Terhesség, fogamzásgátlás, szoptatás és termékenység* pontot).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Litfulo szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha fertőzése van (ennek lehetséges jelei: láz, izzadás, hidegrázás, izomfájdalom, köhögés, légszomj, véres légúti váladék, foggyás, hasmenés, gyomorfájás, égő érzés vizeléskor, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, erős fáradtságérzés). A Litfulo csökkentheti szervezete fertőzések elleni védekezőképességét, és így súlyosbíthatja a fennálló fertőzéseket, vagy valószínűbbé teheti új fertőzések kialakulását.
- ha Ön cukorbetegségben szenved, vagy 65 évesnél idősebb, mivel fokozott lehet a fertőzések kialakulásának kockázata.
- ha tuberkulózisa van jelenleg vagy volt korábban, vagy ha szoros kapcsolatba került egy tuberkulózisos személlyel, illetve, ha olyan helyen lakik vagy olyan helyre utazik, ahol a tuberkulózis nagyon gyakori. Kezelőorvosa tuberkulózis-vizsgálatot fog végezni Önnél, mielőtt megkezdje a Litfulo szedését, és esetleg a kezelés alatt újra megvizsgálja Önt.
- ha valaha herpeszvírus-fertőzése (például bárányhimlője vagy övsömöre) volt, mivel a Litfulo hatására az kiújulhat. Értesítse kezelőorvosát, ha fájdalmas, hólyagos bőrkiütése alakul ki, mivel ez az övsömör jele lehet.
- ha valaha hepatitisz B vagy hepatitisz C-fertőzése volt. Kezelőorvosa hepatitisz-vizsgálatot fog végezni Önnél, mielőtt megkezdje a Litfulo szedését, és esetleg a kezelés alatt újra megvizsgálja Önt.
- ha daganatos betegsége van vagy volt – nem tisztázott, hogy a Litfulo növeli-e a daganatos betegségek kialakulásának kockázatát; és kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel, hogy ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés megfelelő-e az Ön számára, illetve hogy a kezelés során szükség lesz-e ellenőrző vizsgálatokra, beleértve a bőr rendszeres ellenőrzését is.
- ha voltak már a lábszárvénáiban (mélyvénás trombózis) vagy a tüdejében (tüdőembólia) vérrögök. Értesítse kezelőorvosát, ha fájdalmas, duzzadt láb, mellkasi fájdalom vagy légszomj jelentkezik, mivel ezek a vénás vérrögök jelei lehetnek.
- ha voltak már vérrögök a szemében lévő artériában (retinaelzáródás) vagy a szívében (szívinfarktus). Értesítse kezelőorvosát, ha látásában hirtelen változásokat tapasztal (homályos látás, részleges vagy teljes látásvesztés) vagy mellkasi fájdalmat, légszomjat, mivel ezek a változások az artériákban lévő vérrögök tünetei lehetnek.
- ha nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha védőoltás beadatását tervezi (immunizálás) – erre azért van szükség, mert bizonyos vakcinák (élő kórokozót tartalmazó vakcinák) nem javasoltak a Litfulo alkalmazása alatt. Ellenőrizze kezelőorvosával, hogy oltásai naprakészek-e, és hogy a Litfulo-kezelés előtt szüksége van-e további oltásokra, beleértve az övsömör elleni oltást is.
- ha a Litfulo szedése alatt megmagyarázhatatlan, idegrendszeri probléma okozta tünetei vannak. Kezelőorvosa megbeszéli majd Önnel, hogy a kezelést abba kell-e hagyni.

További állapotfigyelő vizsgálatok

Kezelőorvosa alacsony fehérvérsejtszám vagy alacsony vérlemezkeszám ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatokat fog végezni a Litfulo-kezelés előtt és körülbelül 4 héttel a kezelés megkezdése után, és szükség esetén módosítja a kezelését.

Gyermekek

A gyógyszer alkalmazását nem engedélyezték 12 év alatti gyermekeknél, mivel a Litfulo biztonságossága és előnyei nem bizonyítottak ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Litfulo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen akkor tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Litfulo szedése előtt, ha az alábbiak kezelésére szolgáló gyógyszert szed:

- szorongás vagy alvászavarok (például midazolám),
- szívritmuszavarok (például kinidin),
- köszvény (például kolchicin),

- kilöködés meggátlása szervátültetést követően (például ciklosporin, everolimus, takrolimus és szirolimusz),
- migrén (például dihidroergotamin és ergotamin),
- skizofrénia és idült pszichózis (például pimozyd),
- asztma (például teofillin),
- izomgörcsök (például tizanidin),
- ismeretlen eredetű tüdőhegesedés (idiopátiás tüdőfibrózis) (például pirfenidon).

A Litfulo növelheti ezen gyógyszerek mennyiségét a vérben.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre, vagy ha nem biztos benne, a Litfulo szedése előtt forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészhöz.

Terhesség, fogamzásgátlás, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzásgátlás nőknél

Ha Ön fogamzóképes nő, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Litfulo-kezelés alatt, valamint az utolsó adag bevitelét követően még legalább egy hónapig. Kezelőorvosa tanácsot tud adni a megfelelő fogamzásgátlási módszerekről.

Terhesség

Ne alkalmazza a Litfulo-t, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. A gyógyszer károsíthatja a fejlődő magzatot. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha teherbe esik vagy úgy véli, teherbe eshetett a kezelés alatt.

Szoptatás

Ne alkalmazza a Litfulo-t szoptatás alatt, mivel nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe, illetve hogy hatással lehet-e a szoptatott csecsemőre. Önnél és kezelőorvosának döntenie kell, hogy szoptasson, vagy szedje ezt a gyógyszert.

Termékenység

Nem ismert, hogy a Litfulo csökkenti-e a fogamzóképes nők és nemzőképes férfiak termékenységét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Litfulo nem, vagy csak korlátozott mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Litfulo laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Litfulo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egyszer 50 mg szájon át bevéve.

A kapszulát egészben, vízzel kell lenyelnie. Ne nyissa szét, ne törje össze és ne rágja össze a kapszulát a lenyelés előtt, mivel akkor módosulhat, mennyi gyógyszer jut a szervezetébe.

A kapszulát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is beveheti.

Ha az előírtnál több Litfulo-t vett be

Ha az előírtnál több Litfulo-t vett be, forduljon kezelőorvosához. A 4. pontban feltüntetett mellékhatások valamelyike jelentkezhet.

Ha elfelejtette bevenni a Litfulo-t

- Ha kihagy egy adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha már kevesebb mint 8 óra van hátra a következő adag időpontjáig.
- Ha kevesebb mint 8 óra van hátra a következő adag időpontjáig, egyszerűen hagyja ki az adagot, és a következő adagot az annak megfelelő, szokásos időpontjában vegye be.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Litfulo szedését

Ne hagyja abba a Litfulo szedését anélkül, hogy megbeszélne azt a kezelőorvosával.

Ha a Litfulo szedését rövid időre (legfeljebb 6 hétre) kell abbahagynia, a hajhullás kockázata alacsony.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal forduljon kezelőorvosához és kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi jelek bármelyikét tapasztalja:

- Övsömör (herpesz zoster), hólyagokkal és lázzal vagy anélkül jelentkező, fájdalmas bőrkiütés
- Csalánkiütés (urtikária), viszketéssel járó bőrkiütés

További mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Az orr, a torok vagy a légcső fertőzései (felső légúti fertőzések)
- Hasmenés
- Szédülés
- Pattanások (akne)
- Bőrkiütés (a csalánkiütésen és övsömörön kívül)
- A szőrtüszők gyulladása (duzzanata), ami viszketéssel vagy fájdalommal járhat (follikulitisz)
- A kreatin-foszfokináz nevű enzim szintjének vérvizsgálattal kimutatott növekedése (emelkedett kreatin-foszfokináz-szint a vérben)

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Vérvizsgálattal kimutatott alacsony vérlemezkesszám (csökkent vérlemezkesszám)
- Vérvizsgálattal kimutatott alacsony fehérvérsejtszám (csökkent limfocitaszám)
- A májenzimek szintjének emelkedése a vérben (emelkedett GPT- és GOT-szint)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Litfulo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Litfulo?

- A készítmény hatóanyaga a ritlecitinib.
50 mg ritlecitinibnek megfelelő ritlecitinib-tozilátot tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
A kemény kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszpovidon, glicerín-dibehenát (lásd 2. pont „A Litfulo laktózt tartalmaz”).
Keménykapszula-héj: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), brillantkék FCF (E133).
Jelölőfesték: sellak, propilénlikol, tömény ammóniaoldat, fekete vas-oxid (E172), kálium-hidroxid.

Milyen a Litfulo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Litfulo 50 mg átlátszatlan, körülbelül 16 mm hosszú és 6 mm széles kemény kapszula, melynek alsó része sárga, felső része kék, az alsó rész feketével nyomtatott „RCB 50”, a felső rész pedig „Pfizer” felirattal van ellátva.

Az 50 mg-os kemény kapszulák polipropilén kupakkal lezárt nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartályokban kerülnek forgalomba, amelyek 28 darab kemény kapszulát tartalmaznak, vagy OPA/Al/PVC/Al buboréksomagolásban, amelyek 30 vagy 90 darab kemény kapszulát tartalmaznak. A tartály szilikagél nedvességmegkötő betétet tartalmaz, amely a kapszulák szárazon tartására szolgál. Ne nyelje le a szilikagél nedvességmegkötő betétet.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

Latvija

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.