

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Litfulo 50 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ritlecitinibo tozilatato, atitinkančio 50 mg ritlecitinibo.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 21,27 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė)

Matinės kietosios kapsulės, kurių korpusas geltonas, dangtelis mėlynas, ilgis maždaug 16 mm, plotis 6 mm; ant korpuso juodai atspausdinta „RCB 50“, o ant dangtelio – „Pfizer“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Litfulo skirtas sunkiam židininiam nuplikimui (*Alopecia areata*) gydyti suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti turi sveikatos priežiūros specialistas, turintis židininio nuplikimo diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 50 mg vieną kartą per parą.

Būtina reguliariais intervalais iš naujo įvertinti naudą ir riziką kiekvienam pacientui individualiai.

Pacientams, kuriems po 36 savaičių nestebima gydymo naudos, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą.

1 lentelė. Laboratoriniai parametrai ir stebėjimo gairės

Laboratoriniai parametrai	Stebėjimo gairės	Veiksmas
Trombocitų skaičius	Prieš pradėdant gydymą, 4 savaitės po pradžios ir paskui pagal įprastinį paciento būklės valdymo planą.	Gydymą visiškai nutraukti, jeigu trombocitų skaičius $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Limfocitai		Gydymą laikinai sustabdyti, jeigu ALS $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$; vėl jį galima pradėti, kai ALS pakyla virš šios vertės.

Santrumpa: ALS = absoliutus limfocitų skaičius

Gydymo pradžia

Negalima pradėti gydymo ritlecitinibu pacientams, kurių absoliutus limfocitų skaičius (ALS) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ arba trombocitų skaičius $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo sustabdymas arba nutraukimas

Jeigu pacientui išsivysto pavojinga infekcija arba oportunistinė infekcija, gydymą ritlecitinibu reikia sustabdyti, iki bus suvaldyta infekcija (žr. 4.4 skyrių).

Norint suvaldyti laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčius, gali reikėti sustabdyti arba nutraukti gydymą, kaip nurodyta 1 lentelėje.

Jeigu reikia sustabdyti gydymą, rizika, kad reikšmingai išslinks ataugusių skalpo plaukų dalis, bus maža, jeigu gydymas sustabdomas trumpiau nei 6 savaitėms.

Praleistos dozės

Reikia patarti pacientams praleistą dozę suvartoti kaip įmanoma greičiau, jeigu iki kitos dozės liko ne mažiau kaip 8 valandų. Kitu atveju pamirštos dozės vartoti nereikia. Paskui reikia tęsti gydymą pagal įprastą grafiką.

Specialiosios populiacijos

Inkstų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija pažeista silpnai, vidutiniškai arba stipriai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Ritlecitinibas netirtas su pacientais, sergančiais galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba pacientams, kuriems persodinti inkstai, todėl šis gydymas tokiems pacientams nerekomenduojamas.

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista lengvai (A klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją) arba vidutiniškai (B pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Ritlecitinibą draudžiama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista stipriai (C pagal Child-Pugh) (žr. 4.3 skyrių).

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie ≥ 65 metų pacientus nepakanka.

Vaikų populiacija

Nuo 12 iki < 18 metų paaugliams dozės koreguoti nereikia.

Litfulo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Litfulo reikia vartoti vieną kartą per parą su maistu arba be jo.

Kapsules reikia nuryti visas, jų negalima trinti, dalyti arba kramtyti, nes tokie vartojimo būdai klinikiniais tyrimais netirti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai (-iosioms) medžiagai (-oms) arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvios pavojingos infekcijos, įskaitant tuberkuliozę (TB) (žr. 4.4 skyrių).
- Sunkus kepenų funkcijos pažeidimas (žr. 4.2 skyrių).
- Nėštumas ir žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pavojingos infekcijos

Gauta pranešimų apie pavojingas infekcijas, pasireiškusias ritlecitinibą vartojantiems pacientams. Dažniausiai pasireiškusios pavojingos infekcijos buvo apendicitas, COVID-19 infekcija (įskaitant plaučių uždegimą) ir sepsis. Gydomo ritlecitinibu negalima pradėti pacientams, sergantiems aktyvia pavojinga infekcine liga (žr. 4.3 skyrių).

Gydymo riziką ir naudą reikia apsvarstyti pacientams:

- sergantiems lėtine arba pasikartojančia infekcine liga;
- turėjusiems kontaktą su sergančiais tuberkulioze (TB);
- anksčiau sirgusiems pavojinga arba oportunistine infekcine liga;
- gyvenusiems arba keliavusiems endeminėse TB arba mikozių srityse;
- turintiems gretutinių ligų, dėl kurių gali būti padidėjęs imlumas infekcijoms.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar nesivysto infekcijų požymių ir simptomų vartojant ritlecitinibą arba paskui. Jeigu pacientui išsivysto pavojinga arba oportunistinė infekcija, gydymą reikia sustabdyti. Jeigu ritlecitinibą vartojančiam pacientui išsivysto nauja infekcija, jam reikia skubiai atlikti išsamius diagnostinius tyrimus, tinkamus pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, ir pradėti tinkamą antimikrobinę terapiją. Tokį pacientą reikia atidžiai stebėti. Jeigu gydymas buvo nutrauktas, jį vėl galima pradėti, kai suvaldoma infekcija.

Kadangi senyviems ir diabetu sergantiems žmonėms iš esmės būdingas didesnis sergamumas infekcinėmis ligomis, gydant senyvo amžiaus ir diabetu sergančius pacientus reikia būti atsargiems, ypatingą dėmesį skiriant infekcijų pasireiškimui.

Tuberkuliozė

Prieš pradėdant gydymą ritlecitinibu pacientus reikia ištirti dėl TB. Ritlecitinibo negalima duoti pacientams, sergantiems aktyvios formos TB (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pacientams diagnozuojama nauja latentinė TB arba aptinkama anksčiau negydyta latentinė TB, prieš pradėdant gydymą ritlecitinibu jiems reikia pradėti gydymą nuo TB. Jeigu latentinės TB testas neigiamas, prieš pradėdant gydymą ritlecitinibu, vis tiek pravartu apsvarstyti gydymo nuo TB galimybę didelės rizikos grupės pacientams ir didelės rizikos pacientų atrenkamąjį tikrinimą dėl TB gydymo ritlecitinibu metu.

Kartotinis virusų suaktyvėjimas

Gauta pranešimų apie virusų kartotinį suaktyvėjimą, įskaitant pūslelinės viruso (pvz., *Herpes zoster*) kartotinį suaktyvėjimą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu pacientui išsivysto juostinė pūslelinė, galima apsvarstyti galimybę laikinai sustabdyti gydymą, kol epizodas praeis.

Prieš skiriant gydymą ritlecitinibu, reikia atlikti atrankinį tikrinimą dėl virusinio hepatito pagal klinikinį protokolą. Pacientai, kuriems rasta hepatito B arba C infekcijos įrodymų, iš ritlecitinibo tyrimų buvo pašalinti. Gydymo ritlecitinibu metu rekomenduojama pagal klinikinį protokolą stebėti dėl virusinio hepatito kartotinio suaktyvėjimo. Aptikus kartotinio suaktyvėjimo įrodymų, reikia nukreipti gastroenterologo konsultacijai.

Piktybinės ligos (įskaitant nemelanominį odos vėžį)

Ritlecitinibu gydytiems pacientams registruota piktybinių ligų, įskaitant nemelanominį odos vėžį (NMOV), atvejų.

Nežinoma, ar selektyvus JAK3 slopinimas gali būti susijęs su nepageidaujamomis Janus kinazės (JAK) slopinimo reakcijomis, ypač apimančiomis JAK1 ir JAK2. Atliekant didelės apimties, atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK kinazės inhibitoriaus) tyrimą su 50 metų ir vyresniais reumatoidiniu artritu (RA) sergančiais pacientais, kuriems nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą stebėtas didesnis nuo dozės priklausomas sergamumas piktybinėmis ligomis (ypač plaučių vėžiu, limfoma ir NMOV), palyginti su navikų nekrozės faktoriaus (NNF) inhibitoriais.

Galimai ritlecitinibo vartojimo sąsajai su piktybinių ligų išsivystymu įvertinti nepakanka klinikinių duomenų. Ilgalaikio saugumo vertinimas tebevykdomas. Prieš pradėdant arba tęsiant gydymą pacientams, kuriems nustatyta piktybinė liga (išskyrus sėkmingai gydytą NMOV arba gimdos kaklelio vėžį), reikia apsvarstyti gydymo ritlecitinibu riziką ir naudą.

Pacientams, kuriems kyla didesnė odos vėžio rizika, rekomenduojama periodiškai atlikti odos apžiūrą.

Didieji nepageidaujami kardiovaskuliniai reiškiniai (DNKVR), giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių embolija (PE)

Gauta pranešimų apie venų ir arterijų tromboemboliją, įskaitant DNKVR, pasireiškusius ritlecitinibą vartojantiems pacientams.

Nežinoma, ar atrankus JAK3 slopinimas gali būti susijęs su nepageidaujamomis JAK slopinimo reakcijomis, ypač apimančiomis JAK1 ir JAK2. Atliekant didelės apimties, atsitiktinių imčių, veikliąja medžiaga kontroliuojamą tofacitinibo (kito JAK kinazės inhibitoriaus) tyrimą su 50 metų ir vyresniais RA sergančiais pacientais, kuriems nustatytas bent vienas papildomas kardiovaskulinės rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą stebėtas didesnis DNKV reiškinų (apibūdintų kaip kardiovaskulinė mirtis, nemirtinas miokardo infarktas ir nemirtinas insultas) dažnis ir didesnis nuo dozės priklausomas venų tromboembolijos (įskaitant GVT ir PE) dažnis, palyginti su TNF inhibitoriais.

Ilgalaikio ritlecitinibo saugumo vertinimas tebevykdomas. Pacientams, kuriems nustatyta tromboembolijos rizikos veiksnys, ritlecitinibą reikia skirti atsargiai. Jeigu pacientams įtariamas tromboembolijos reiškinys, rekomenduojama nutraukti gydymą ritlecitinibu ir nedelsiant atlikti kartotinį įvertinimą. Reikia apsvarstyti gydymo ritlecitinibu riziką ir naudą prieš pradėdant gydyti juo pacientus.

Neurologiniai reiškiniai

Ilgalaikio poveikio toksiškumo tyrimuose su biglių veislės šunimis stebėta su ritlecitinibu susijusi aksonų distrofija (žr. 5.3 skyrių). Gydymą ritlecitinibu reikia nutraukti, jei atsiranda nepaaiškinamų neurologinių simptomų.

Hematologinės patologijos

Gydymas ritlecitinibu buvo susietas su sumažėjusiais limfocitų ir trombocitų skaičiais (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą ritlecitinibu reikia nustatyti ALS ir kraujo plokštelių skaičių. Negalima

pradėti gydymo ritlecitinibu pacientams, kurių ALS $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ arba kraujo plokštelių skaičius $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Pradėjus gydyti ritlecitinibu, gydymą sustabdyti arba nutraukti rekomenduojama, atsižvelgiant į patologinius ALS arba trombocitų skaičius (žr. 4.2 skyrių). ALS ir trombocitų skaičius rekomenduojama nustatyti po gydymo ritlecitinibu pradžios praėjus 4 savaitėms ir paskui pagal įprastinį paciento būklės valdymo planą.

Vakcinacijos

Duomenų apie pacientų, vartojančių ritlecitinibą, atsaką į skiepus nėra. Gydymo ritlecitinibu metu arba prieš pat jį pradėdant reikia vengti skiepyti gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis. Prieš pradėdant gydymą ritlecitinibu, visus pacientus patartina paskiepyti pagal galiojantį skiepų planą, įskaitant profilaktinį juostinės pūslelinės skiepą.

Senyvi žmonės

Duomenų apie ≥ 65 metų pacientus nepakanka. Nustatyta, kad ≥ 65 metų pacientams amžius laikytinas ALS sumažėjimo rizikos veiksniu.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis ritlecitinibo farmakokinetikai

Skiriant kartu su dauginėmis 200 mg itrakonazolo (stipraus CYP3A inhibitoriaus) dozėmis, ritlecitinibo sritis po kreive AUC_{inf} padidėjo maždaug 15 %. Manoma, kad tai klinikinės reikšmės neturi, todėl ritlecitinibą skiriant kartu su CYP3A inhibitoriais dozės koreguoti nereikia.

Skiriant kartu su dauginėmis 600 mg rimfapicino (stipraus CYP fermentų induktoriaus) dozėmis, ritlecitinibo AUC_{inf} sumažėjo maždaug 44 %. Manoma, kad tai klinikinės reikšmės neturi, todėl ritlecitinibą skiriant kartu su CYP fermentų induktoriais dozės koreguoti nereikia.

Galimas ritlecitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Vartojant dauginės 200 mg ritlecitinibo vieną kartą per parą dozes, CYP3A4 substrato midazolamo AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 2,7 karto ir 1,8 karto. Ritlecitinibas yra vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius; ritlecitinibą kartu su CYP3A substratais (pvz., chinidinu, ciklosporinu, dihidroergotaminu, ergotaminu, pimozidu) reikia skirti atsargiai, nes vidutinio stiprumo koncentracijos pokyčiai gali sukelti pavojingas nepageidaujamas reakcijas. Reikia apsvarstyti galimybę koreguoti CYP3A substrato (pvz., kolchicino, everolimuzo, takrolimuzo, sirolimuzo) dozę.

Vartojant dauginės 200 mg ritlecitinibo vieną kartą per parą dozes, CYP1A2 substrato kofeino AUC_{inf} ir C_{max} padidėjo atitinkamai 2,7 karto ir 1,1 karto. Ritlecitinibas yra vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitorius; ritlecitinibą kartu su kitais CYP1A2 substratais (pvz., tizanidinu) reikia skirti atsargiai, nes vidutinio stiprumo koncentracijos pokyčiai gali sukelti pavojingas nepageidaujamas reakcijas. Reikia apsvarstyti galimybę koreguoti CYP1A2 substrato (pvz., teofilino, pirfenidono) dozę.

Kartu skyrus vieną 400 mg ritlecitinibo dozę, sumatriptano (organinių katijonų nešiklių [angl. *Organic Cation Transporter*, OCT]1 substrato) AUC_{inf} padidėjo maždaug 1,3–1,5 karto, palyginti su vien sumatriptano skirta doze. Sumatriptano ekspozicijos padidėjimas nelaikomas kliniškai svarbiu. Ritlecitinibą kartu su OCT1 substratais reikia skirti atsargiai, nes maži koncentracijos pokyčiai gali sukelti pavojingas nepageidaujamas reakcijas.

Ritlecitinibas kliniškai reikšmingai nepakeitė geriamųjų kontraceptikų (pvz., etinilestradiolio arba levonorgestrelio), CYP2B6 substratų (pvz., efavirenzo), CYP2C substratų (pvz., tolbutamido) arba organinių anijonų nešiklių (OAT)P1B1 substratų, krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) ir OAT3 (pvz., rozuvastatino) ekspozicijos.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Ritlecitinibo nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios netaiko kontracepcijos metodų. Vaisingos moterys privalo taikyti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 1 mėnesį po paskutinės Litfulo dozės.

Nėštumas

Duomenų apie ritlecitinibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Didelės dozės ritlecitinibo turėjo teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams (žr. 5.3 skyrių). Litfulo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Turimi farmakodinaminiai / toksikologiniai duomenys, gauti tiriant gyvūnus, parodė, kad ritlecitinibas išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Litfulo žindymo laikotarpiu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Ritlecitinibo poveikis žmonių vaisingumui netirtas. Esant kliniškai svarbiai ekspozicijai poveikio žiurkių vislumui nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Litfulo gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra viduriavimas (9,2 %), spuogai (*Acne*) (6,2 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (6,2 %), dilgėlinė (4,6 %), išbėrimas (3,8 %), folikulitas (3,1 %) ir svaigulys (2,3 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Židininio nuplikimo placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso tirta 1 630 ritlecitinibą vartojusių pacientų; tai atitinka 2 303 pacientų-metų ekspoziciją. Trijų placebo kontroliuojamų tyrimų integruotieji duomenys (130 pacientų vartojo 50 mg vieną kartą per parą, 213 pacientų vartojo placebo) naudoti ritlecitinibo saugumui, palyginti su placebo, įvertinti, po gydymo pradžios praėjus iki 24 savaičių.

2 lentelėje išvardytos visos nepageidaujamos reakcijos, stebėtos židininio nuplikimo placebo kontroliuojamų tyrimų metu, kurios pateiktos pagal organų sistemų klasę ir dažnį, apibūdinamą šiomis

kategorijomis: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujami reiškiniai pateikti mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Juostinė pūslelinė Folikulitas Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos	
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Spuogai (<i>Acne</i>) Dilgėlinė Išbėrimas	
Tyrimai	Kreatinfosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius Sumažėjęs limfocitų skaičius Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}^a$ Aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas $> 3 \times \text{VNR}^a$

a. Apima pokyčius, nustatytus atliekant laboratorinių rezultatų stebėjimą

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu visų infekcijų registruota 31 % placebo vartojusių pacientų (80,35 atvejo per 100 pacientų-metų) ir 33 % 50 mg ritlecitinibo vartojusių pacientų (74,53 atvejo per 100 pacientų-metų). Iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu visų infekcijų registruota 51 % 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusių pacientų (89,32 atvejo per 100 pacientų-metų).

Iš visų ritlecitinibą vartojusių pacientų, kurių duomenys naudoti integruotai saugumo analizei (įskaitant dalyvavusius ilgalaikiame tyrime ir vitiligo ligos [baltmės] tyrime), visų infekcijų registruota 45,4 % 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusių pacientų (50,02 atvejo per 100 pacientų-metų). Dauguma infekcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu pacientų, pranešusių apie su infekcija susijusią nepageidaujamą reakciją juostinę pūslelinę (*Herpes zoster*) procentinė dalis 50 mg ritlecitinibo grupėje buvo 1,5 %, palyginti su 0 placebo grupėje. Visi juostinės pūslelinės atvejai buvo nepavojingi; 1 pacientas, vartojęs 200/50 mg ritlecitinibo (4 savaites 200 mg vieną kartą per parą, paskui 50 mg vieną kartą per parą), patyrė *Varicella zoster* viruso infekciją (kelis dermatomus apimančią juostinę pūslelinę), atitinkančią oportunistinės infekcijos kriterijus. Iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu 2,3 % 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusių pacientų (2,61 atvejo per 100 pacientų-metų) registruota juostinė pūslelinė. Iš visų ritlecitinibą vartojusių pacientų, kurių duomenys naudoti integruotai saugumo analizei (įskaitant dalyvavusius ilgalaikiame tyrime ir vitiligo ligos [baltmės] tyrime), juostinės pūslelinės dažnis 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusiems pacientams buvo 1,10 atvejo per 100 pacientų-metų.

Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu pacientams, vartojusiems placebo arba 50 mg ritlecitinibo dozes, pavojingų infekcijų nenustatyta. Sunkių infekcijų proporcinė dalis ir dažnis 200/50 mg ritlecitinibo doze gydytiems pacientams buvo 0,9 % (2,66 atvejo per 100 pacientų-metų). Iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu pavojingų infekcijų registruota 0,8 % 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusių pacientų (0,86 atvejo per 100 pacientų-metų). Iš visų ritlecitinibą

vartojusių pacientų, kurių duomenys naudoti integruotai saugumo analizei (įskaitant dalyvavusius ilgalaikiame tyrime ir vitiligo ligos [baltmės] tyrime), pavojingų infekcijų proporcinė dalis ir dažnis 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes vartojusiems pacientams buvo 0,8 % (0,59 atvejo per 100 pacientų-metų).

Oportunistinės infekcijos

Oportunistinė infekcija – kelis dermatomus apimanti juostinė pūslelinė, registruota 1 pacientui, vartojusiam 200/50 mg ritlecitinibo dozę placebo kontroliuojamų tyrimų metu (0,50 atvejo per 100 pacientų-metų); ji neregistruota nė vienam pacientui iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu ir 2 pacientams (0,09 atvejo per 100 pacientų-metų) integruotoje pacientų, vartojusių 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes, duomenų analizę (įskaitant ilgalaikį tyrimą ir vitiligo ligos [baltmės] tyrimą). Oportunistinės juostinės pūslelinės atvejai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo.

Sumažėjęs limfocitų skaičius

Gydymas ritlecitinibu iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų ir iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu susietas su limfocitų skaičiaus sumažėjimu. Didžiausias poveikis limfocitams stebėtas per 4 savaites, paskui tęsiant gydymą stabilizavosi mažesnis limfocitų skaičius. Iš visų ritlecitinibą vartojusių pacientų, kurių duomenys naudoti integruotai saugumo analizei (įskaitant dalyvavusius ilgalaikiame tyrime ir vitiligo ligos [baltmės] tyrime), patvirtinti $ALS < 0,5 \times 10^3/mm^3$ atvejai nustatyti 2 tiriamiesiems (<0,1 %), vartojusiems 50 mg ritlecitinibo.

Sumažėjęs trombocitų skaičius

Gydymas ritlecitinibu iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų ir iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu susietas su trombocitų skaičiaus sumažėjimu. Didžiausias poveikis trombocitams stebėtas per 4 savaites, paskui tęsiant gydymą stabilizavosi mažesnis trombocitų skaičius. Iš visų ritlecitinibą vartojusių pacientų, kurių duomenys naudoti integruotai saugumo analizei (įskaitant dalyvavusius ilgalaikiame tyrime ir vitiligo ligos [baltmės] tyrime), patvirtintas trombocitų skaičiaus $< 100 \times 10^3/mm^3$ atvejis nustatytas 1 pacientui (<0,1 %), vartojusiam 50 mg ritlecitinibo.

Kreatinfosfokinazės (KFK) aktyvumo padidėjimas

Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu KFK aktyvumo padidėjimo kraujyje atvejų registruota 2 pacientams (1,5 %), vartojusiems 50 mg ritlecitinibo. Iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu KFK aktyvumo padidėjimo kraujyje atvejų registruota 3,8 % pacientų, vartojusių 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes. KFK aktyvumo padidėjimas $>5x$ viršutinės normos ribos (VNR) registruotas 2 (0,9 %) placebo vartojusiems pacientams ir 5 (3,9 %) pacientams, vartojusiems 50 mg ritlecitinibo. Iki 48 savaičių trukmės AA-I tyrimo metu KFK aktyvumo padidėjimo $>5x$ VNR atvejų registruota 6,6 % pacientų, vartojusių 50 mg arba didesnes ritlecitinibo dozes. Dažniausiai padidėjimas buvo laikinas ir gydymas dėl jo nenutrauktas.

Padidėjęs transaminazių aktyvumas

Iki 24 savaičių trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų metu ALT ir AST verčių padidėjimo ($>3 \times VNR$) atvejų registruota 3 pacientams (0,9 %), vartojusiems 50 mg ritlecitinibo, ir 2 pacientams (0,6 %), vartojusiems didesnes dozes. Dažniausiai padidėjimas buvo laikinas ir gydymas dėl jo nenutrauktas.

Vaikų populiacija

Ritlecitinibo židininio nuplikimo placebo kontroliuojamuose tyrimuose iš viso dalyvavo 181 paauglys (nuo 12 iki <18 metų).

Saugumo duomenys, nustatyti paaugliams, buvo panašūs į suaugusiųjų populiacijos.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Ritlecitinibo placebo kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose skirtos iki 800 mg per parą vienkartinės per burną vartojamos ritlecitinibo dozės ir dauginės 400 mg per parą dozės, vartotos 14 parų. Specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Perdozavus rekomenduojama stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų (žr. 4.8 skyrių). Specifinio priešnuodžio nuo ritlecitinibo perdozavimo nėra. Reikia taikyti simptominį ir palaikomąjį gydymą.

Farmakokinetikos (FK) duomenys su pavienėmis 800 mg ir mažesnėmis per burną vartojamomis dozėmis, kurias vartojo sveiki suaugę savanoriai, rodo, kad daugiau kaip 90 % suvartotos dozės turi išsiskirti per 48 valandas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Imunosupresantai, Janus kinazės (JAK) inhibitoriai; ATC kodas – L04AF08.

Veikimo mechanizmas

Ritlecitinibas, blokuodamas adenozintrifosfato (angl. *ATP*) rišimosi vietą, negrįžtamai ir selektyviai slopina Janus kinazę (JAK) 3 ir hepatoceliulinės karcinomos išreiškiamų tirozinkinazių (angl. *Tyrosine kinase Expressed in hepatocellular Carcinoma*, TEC) šeimą. Ląstelėse ritlecitinibas savitai slopina γ bendrųjų citokinų (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 ir IL-21) signalus per nuo JAK3 priklausomus bendrosios γ grandies receptorių. Be to, ritlecitinibas slopina TEC kinazių šeimą, todėl susilpnėja citolizinė natūraliųjų ląstelių žudikių (angl. *NK*) ir CD8⁺ T ląstelių veikla.

Tiek JAK3, tiek TEC šeimos medijuojami signalų perdavos keliai svarbūs židininio nuplikimo patogenezėi, nors visa patogenezė nėra žinoma.

Farmakodinaminis poveikis

Limfocitų poaibiai

Židininio nuplikimo sergančių pacientų gydymas ritlecitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu ankstyvu absoliučiosios limfocitų koncentracijos, T limfocitų (CD3) ir T limfocitų poaibių (CD4 ir CD8) sumažėjimu. Po pradinio sumažėjimo, koncentracijos vertės iš dalies atsistatė ir išliko stabilios iki 48 savaičių. Jokioje gydymo grupėje nenustatyta B limfocitų (CD19) pokyčių. Nustatytas nuo dozės priklausomas ankstyvas NK ląstelių (CD16/56) sumažėjimas, kurio sumažėjusi koncentracija stabilizavosi ir tokia išliko iki 48 savaitės.

Imunoglobulinai

Židininio nuplikimu sergantiems pacientams gydymas ritlecitinibu iki 48 savaitės nebuvo susijęs su kliniškai akivaizdžiais imunoglobulinų (Ig)G, IgM arba IgA pokyčiais; tai rodo nepakankamą sisteminę humoralinę imunosupresiją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ritlecitinibo veiksmingumas ir saugumas vertinti pagrindiniu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu (AA-I tyrimu) su židininio nuplikimu sergančiais 12 metų ir vyresniais pacientais, praradusiais ≥ 50 % skalpo plaukų, įskaitant visišką nuplikimą (*Alopecia totalis*) ir bendrą nuplikimą (*Alopecia universalis*). Šiuo tyrimu taip pat vertintas atsakas į ritlecitinibo dozę. Tyrimo gydymo periodą sudarė placebo kontroliuojamas 24 savaičių laikotarpis ir 24 savaičių tęstinis laikotarpis. AA-I tyrimu vertinta iš viso 718 pacientų, atsitiktinių imčių būdu paskirtų į vieną iš šių

48 savaičių trukmės vartojimo režimo grupių: 1) 200 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 4 savaites, po kurių vartota 50 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 44 savaites; 2) 200 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 4 savaites, po kurių vartota 30 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 44 savaites; 3) 50 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 48 savaites; 4) 30 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 48 savaites; 5) 10 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 48 savaites; 6) placebo 24 savaites, po kurių vartota 200 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 4 savaites ir 50 mg vieną kartą per parą, gydymą tęsiant 20 savaičių arba 7) placebo 24 savaites, po kurių vartota 50 mg, gydymą tęsiant 24 savaites.

Šiuo tyrimu kaip pirma vertinamoji baigtis vertinta tiriamųjų, 24-ąją savaitę pasiekusių ≤ 10 balų rodiklį pagal nuplikimo sunkumo vertinimo priemonę (angl. *Severity of Alopecia Tool*, SALT) (90 % arba daugiau skalpo padengta plaukais), proporcinė dalis. Be to, kaip svarbiausia antroji baigtis šiuo tyrimu vertintas paciento atsakas pagal bendrąjį pokyčių įspūdį (angl. *Patient's Global Impression of Change*, PGI-C) 24-ąją savaitę, o taip pat, kaip antrinės baigtys, vertinti ≤ 20 SALT rezultatai (80 % arba daugiau skalpo padengta plaukais) 24-ąją savaitę bei antakių ir (arba) blakstienų ataugimo pagerėjimas 24-ąją savaitę.

Pradinio vertinimo charakteristikos

AA-I tyrime dalyvavo 12 metų ir vyresni vyriškos ir moteriškos lyčių pacientai. Visi pacientai sirgo židininio nuplikimu, kai prarasta ≥ 50 % skalpo plaukų (balas pagal SALT [nuplikimo sunkumo vertinimo priemonę] ≥ 50), nesant galutinio plaukų ataugimo įrodymų per pastaruosius 6 mėnesius ir kai dabartinis skalpo plaukų išslinkimo periodas tęsiasi ≤ 10 metų bei kitų plaukų slinkimo priežasčių (pvz., androgeninis nuplikimas) nežinoma.

Visose gydymo grupėse 62,1 % pacientų buvo moteriškos lyties; 68,0 % – baltaodžiai; 25,9 % – azijiečiai, o 3,8 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pacientų vidutinis amžius buvo 33,7 metų ir dauguma (85,4 %) jų buvo suaugę (≥ 18 metų). Iš viso dalyvavo 105 (14,6 %) pacientai buvo nuo 12 iki < 18 metų, o 20 (2,8 %) pacientų – 65 metų ir vyresni. Vidutinis (SN) pradinio vertinimo SALT rodiklis gydymo grupėse svyravo nuo 88,3 (16,87) iki 93,0 (11,50); pacientų, pradinio vertinimo metu nesirgusių visišku nuplikimu / bendru nuplikimu, vidutinis SALT rodiklis svyravo nuo 78,3 iki 87,0. Pradinio vertinimo metu daugumos pacientų gydymo grupėse buvo pakitę antakiai (83,0 %) ir blakstienos (74,7 %). Vidutinis laikas nuo židininio nuplikimo diagnozės buvo 6,9 metų, o dabartinio židininio nuplikimo epizodo trukmės mediana – 2,5 metų. Atsitiktinių imčių atranka stratifikuota pagal visiško nuplikimo / bendro nuplikimo būklę, o 46 % pacientų, kuriems pradinio vertinimo metu nustatytas SALT rodiklis 100, klasifikuoti kaip sergantys visišku nuplikimu / bendru nuplikimu.

Klinikinis atsakas

24-ąją savaitę SALT ≤ 10 atsaką pasiekė reikšmingai didesnė proporcinė dalis pacientų, vartojusių 50 mg ritlecitinibo, palyginti su placebo (3 lentelė). 48-ąją savaitę SALT ≤ 10 atsako rodiklis 50 mg ritlecitinibo grupėje dar padidėjo (1 pav.).

24-ąją savaitę 50 mg ritlecitinibo grupėje reikšmingai didesnei pacientų proporcinėi daliai nustatytas atsakas pagal paciento bendrąjį pokyčių įspūdį (PGI-C) (3 lentelė), o atsako rodikliai iki 48 savaitės toliau didėjo (1 pav.).

24-ąją savaitę SALT ≤ 20 atsaką pasiekė reikšmingai didesnė proporcinė dalis pacientų, vartojusių 50 mg ritlecitinibo, palyginti su placebo (3 lentelė). 48-ąją savaitę SALT ≤ 20 atsako rodiklis dar padidėjo.

Pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta antakių ir (arba) blakstienų anomalijų, 50 mg ritlecitinibo grupėje 24-ąją savaitę (3 lentelė) nustatyta antakių ir (arba) blakstienų ataugimo pagerėjimų, kurių daugėjo ir iki 48 savaitės.

Gydymo poveikis 24-ąją savaitę pogrupiuose (pagal amžių, lytį, rasę, regioną, svorį, ligos trukmę nuo diagnozės, dabartinio epizodo trukmę, ankstesnį farmakologinį gydymą) atitiko bendrosios tyrimo populiacijos rezultatus. 24-ąją savaitę gydymo poveikis visiško nuplikimo / bendro nuplikimo pogrupyje buvo mažesnis, palyginti su nevisiško nuplikimo / bendro nuplikimo pogrupiu. Gydymo

poveikis 24-ąją savaitę, nustatytas nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, atitiko bendrosios tyrimo populiacijos rezultatus.

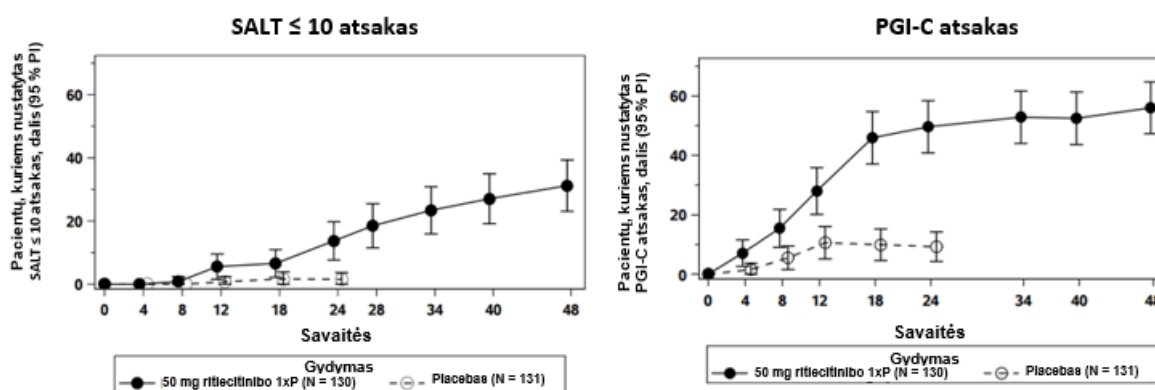
3 lentelė. Ritlecitinibo veiksmingumo rezultatai 24-ąją savaitę

Vertinamoji baigtis	50 mg ritlecitinibo vieną kartą per parą (N = 130) Reagavusieji į gydymą, %	Placebas (N = 131) Reagavusieji į gydymą, %	Skirtumas, palyginti su placebo (95 % PI)
SALT ≤ 10 atsakas ^{a, b}	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C atsakas ^{b, c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT ≤ 20 atsakas ^{d, e}	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Atsakas pagal AntV ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Atsakas pagal BlaV ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Santrumpos: AntV = antakių vertinimas; BlaV = blakstienų vertinimas; PI = pasikliautinis intervalas; N = bendrasis pacientų skaičius; PGI-C = paciento bendrasis pokyčio įspūdis (angl. *Patient's Global Impression of Change*); SALT = nuplikimo sunkumo vertinimo priemonė (angl. *Severity of Alopecia Tool*)

- Reagavusiais pagal SALT ≤ 10 laikyti pacientai, kuriems išslinkę ≤10 % skalpo plaukų. SALT rodikliai vertinti nuo 0 iki 100 balų, kaip 0 = skalpo plaukai neišslinkę, o 100 = išslinkę visi skalpo plaukai.
- Statistiškai reikšmingas pagal įvairovę pritaikytas rezultatas.
- Reagavusiais pagal PGI-C laikyti pacientai, kurių vertinimas pagal 7 balų skalę (nuo „stipriai pagerėjo“ iki „stipriai pablogėjo“) buvo „vidutiniškai pagerėjo“ arba „labai pagerėjo“.
- Reagavusiais pagal SALT ≤ 20 laikyti pacientai, kuriems išslinkę ≤20 % skalpo plaukų. SALT rodikliai vertinti nuo 0 iki 100 balų, kaip 0 = skalpo plaukai neišslinkę, o 100 = išslinkę visi skalpo plaukai.
- Statistiškai reikšmingas rezultatas.
- AntV atsakas apibūdintas kaip bent 2 laipsnių pagerėjimas nuo pradinio vertinimo arba normalus AntV rodiklis pagal 4 balų vertinimą pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta antakių anomalijų.
- BlaV atsakas apibūdintas kaip bent 2 laipsnių pagerėjimas nuo pradinio vertinimo arba normalus BlaV rodiklis pagal 4 balų vertinimą pacientams, kuriems pradinio vertinimo metu nustatyta blakstienų anomalijų.

1 pav. SALT ≤ 10 ir PGI-C atsakas iki 48-osios savaitės



Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; N = bendrasis pacientų skaičius; PGI-C = paciento bendrasis pokyčio įspūdis (angl. *Patient's Global Impression of Change*); 1xP = vieną kartą per parą; SALT = nuplikimo sunkumo vertinimo priemonė (angl. *Severity of Alopecia Tool*)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ritlecitinibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis židininio nuplikimo (*Alopecia areata*) indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Absolūtus geriamo ritlecitinibo biologinis prieinamumas – 64 %. Remiantis per burną suvartotos ir į veną suleistos žymėtos veikliosios medžiagos duomenimis, santykinis žymėto vaistinio preparato komponentų aptinkamumas šlapime (per burną / į veną) buvo apie 89 %; tai rodo didelės apimties frakcijų absorbiciją (f_a). Smailinė koncentracija plazmoje pasiekama per 1 valandą po dauginių dozių suvartojimo per burną. Maistas kliniškai reikšmingo poveikio ritlecitinibo absorbicijos apimčiai neturi, nes vartojant su labai riebiu maistu, ritlecitinibo C_{max} sumažėjo ~32 %, o AUC_{inf} padidėjo ~11 %. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu ritlecitinibas vartotas neatsižvelgiant į maistą (žr. 4.2 skyrių).

In vitro sąlygomis ritlecitinibas yra P glikoproteino (P-gp) ir BCRP substratas. Tačiau kadangi absorbuojama didelė ritlecitinibo frakcija (f_a), C_{max} ir AUC didėjant, priklausomai nuo dozės (20–200 mg pavienių dozių intervale), nemanoma, kad P-gp ir BCRP turi stiprų poveikį ritlecitinibo absorbicijai.

Pasiskirstymas

Suleidus į veną, ritlecitinibo pasiskirstymo apimtis yra maždaug 74 l. Apie 14 % kraujotakoje esančio ritlecitinibo susiriša su plazmos baltymais, daugiausia albuminu. Ritlecitinibo pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykis yra 1,62. Ritlecitinibas yra kovalentinis inhibitorius, kuris, kaip nustatyta, rišasi su netaikininiais baltymais, kaip antai MAP2K7, DOCK10, albuminu, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 ir UGT1A4, ir tam tikrais atvejais tai gali turėti klinikinės reikšmės vaistinių preparatų sąveikai (žr. 4.5 skyrių).

Biotransformacija

Ritlecitinibo metabolizmą medijuoja daugelio izoformų gliutatio S-transferazė (GST: cistolizinė GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 ir mikrosominiai su membrana susiję baltymai, dalyvaujantys eikozanoidų ir gliutatio metabolizme [MAPEG]1/2/3) bei CYP fermentai (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 ir CYP2C9), o vieno klirenso būdo, kuriuo šalinama daugiau kaip 25 % medžiagos, nėra. Visgi nesitikima, kad selektyvų metabolinį kelią slopinantys vaistiniai preparatai veiktų sisteminę ritlecitinibo ekspoziciją. Nesitikima, kad specifinių nešiklių inhibitoriai sukeltų kliniškai svarbius ritlecitinibo biologinio prieinamumo pokyčius.

Radioaktyviai žymėtos medžiagos tyrime su žmonėmis, ritlecitinibas, suvartojus per burną, buvo pagrindinė kraujotakoje esanti rūšis (30,4 % kraujotakoje esančio radioaktyvumo) ir pagrindinis cisteino konjugato metabolitas M2 (16,5 %), kuris farmakologiškai neveiklus.

Eliminacija

Daugiausia ritlecitinibas šalinamas veikiant metabolinio klirenso mechanizmams, o maždaug 4 % dozės nepakitusios medžiagos pavidalu pasišalina su šlapimu. Maždaug 66 % radioaktyviai pažymėto ritlecitinibo išsiskyrė su šlapimu, o 20 % – su išmatomis. Per burną suvartojus daugines dozes, pusiausviroji būseną dėl nepastovios FK pasiekama maždaug 4-ąją parą. Atrodo, kad pusiausvirojos būsenos FK parametrai AUC_{tau} ir C_{max} vartojant iki 200 mg didėja maždaug proporcingai dozei, o vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas svyruoja nuo 1,3 iki 2,3 val.

Specialiosios populiacijos

Kūno masė, lytis, genotipas, rasė ir amžius

Kūno masė, lytis, GST P1, M1 ir T1 genotipas, rasė ir amžius akivaizdaus poveikio ritlecitinibo ekspozicijai neturėjo.

Paaugliai (nuo ≥ 12 iki < 18 metų)

Remiantis populiacijos FK analize, kliniškai svarbaus ritlecitinibo ekspozicijos skirtumo pacientams paaugliams, palyginti su suaugusiaisiais, nebuvo.

Vaikai (< 12 metų)

Ritlecitinibo FK jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirta.

Inkštų funkcijos pažeidimas

Pacientų, kurių inkštų funkcija stipriai pažeista (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min), AUC₂₄ ir C_{max} buvo atitinkamai apie 55 % ir 44 % aukštesnės, palyginti su atitinkamais tiriamaisiais, kurių inkštų funkcija normali. Tai patvirtino popFK analizė. Šie skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais. Ritlecitinibas netirtas su pacientais, kurių inkštų funkcija lengvai (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min) arba vidutiniškai (aGFG nuo 30 iki < 60 ml/min) pažeista. Visgi remiantis pacientų, kurių inkštų funkcija stipriai pažeista, rezultatais, tokiems pacientams kliniškai reikšmingo ritlecitinibo ekspozicijos padidėjimo nesitikima. Tiriamųjų aGFG nustatytas ir inkštų funkcijos būklė įvertinta pagal mitybos keitimo sergant inkštų liga (angl. *Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formulę.

Remiantis pirmiau išdėstyta informacija pacientams, kurių inkštų funkcija lengvai, vidutiniškai arba sunkiai pažeista, dozės keisti nereikia. Ritlecitinibas netirtas su pacientais, sergančiais GSIL, arba pacientais, kuriems persodintas inkstas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos pažeidimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pažeista (B klasės pagal Child-Pugh klasifikaciją), ritlecitinibo AUC₂₄ sumažėjo 18,5 %, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Ritlecitinibas netirtas su pacientais, kurių kepenų funkcija lengvai pažeista (A pagal Child-Pugh). Visgi remiantis pacientų, kurių kepenų funkcija vidutiniškai pažeista, rezultatais, tokiems pacientams kliniškai reikšmingo ritlecitinibo ekspozicijos padidėjimo nesitikima. Pacientams, kurių kepenų funkcija pažeista silpnai arba vidutiniškai, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių). Ritlecitinibas netirtas su pacientais, kurių kepenų funkcija stipriai pažeista (C pagal Child-Pugh) (žr. 4.3 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendrasis toksiškumas

Ikiklinikinių toksinio poveikio tyrimų metu stebėtas limfocitų skaičiaus sumažėjimas ir imuninės bei kraujodaros sistemų organų ir audinių dydžio ir (arba) limfoidinio ląsteliškumo sumažėjimas, kuris buvo priskirtas ritlecitinibo farmakologinėms savybėms (JAK3 / TEC slopinimui).

Ilgalaikis ritlecitinibo skyrimas biglių veislės šunims sukėlė aksonų distrofiją, kai sisteminė ekspozicija buvo bent 7,4 karto didesnė už tikėtiną ekspoziciją pacientams, gydomiems 50 mg per parą doze (atsižvelgiant į nesusirišusios medžiagos AUC₂₄). Manoma, kad aksonų distrofija gali būti susijusi su netaikininų neuroninių baltymų surišimu. Nežinoma, ar aksonų distrofija pasireiškia šunims esant žemesnei sistemei ekspozicijai. Sistemei ekspozicijai esant 33 kartus didesnei už tikėtiną ekspoziciją pacientams, gydomiems 50 mg per parą doze (atsižvelgiant į nesusirišusios medžiagos AUC₂₄), aksonų distrofija buvo susijusi su neurologiniu apkurtimu. Kadangi nustatyta, jog šie pakitimai atsistato nutraukus ritlecitinibo dozavimą šunims, pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis dozavimo režimas, rizikos visiškai atmesti negalima (žr. 4.4 skyrių).

Genotoksiškumas

Atliekant mutageninio poveikio bakterijoms tyrimą (Eimso [Ames] tyrimą), ritlecitinibo mutageninio poveikio nenustatyta. Remiantis *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimo rezultatais, ritlecitinibas neturi aneugeninio arba klastogeninio poveikio, kai ekspozicija pagal AUC lygiai

130 kartų didesnė už susidarantią žmogui, vartojančiam didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui DRDŽ (angl. *maximum recommended human dose* (MRHD)).

Kancerogeniškumas

6 mėnesių *Tg.ras H2* pelėms, kurioms skirtos ritlecitinibo dozės, nuo kurių atitinkamai susidaro 11 kartų didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, navikogeninio poveikio nenustatyta. 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkėmis, skiriant ritlecitinibo dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 29 kartus didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, pastebėtas didesnis žiurkių patelių sergamumas gerybinėmis timomomis ir žiurkių patinų sergamumas gerybinėmis skydliaukės folikulų adenomomis. Esant tokiai ritlecitinibo ekspozicijai negalima atmesti tikimybės, kad žiurkių patelėms padidės sergamumas piktybinėmis timomomis. Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 6,3 karto didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, su ritlecitinibu susijusių timomų arba skydliaukės folikulų adenomų nestebėta.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir raidai

Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 55 kartus didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, ritlecitinibas neturėjo poveikio žiurkių patelių vislumui. Ekspozicijai pagal nesusirišusios medžiagos AUC esant atitinkamai 55 kartus didesnei, nei vartojant DRDŽ, pastebėtas poveikis žiurkių patinų vislumui (ritlecitinibo nevartojusioms patelėms poruojantis su jo vartojusiais patiniais nustatyta didesnė apvaisintų kiaušinėlių žūtis prieš implantaciją, todėl mažesnis implantacijos vietų skaičius ir atitinkamai mažesnės vados). Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 14 kartų didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, ritlecitinibo poveikio žiurkių patinų vislumui nepastebėta. Žiurkių vislumo tyrimo metu skiriant bet kokias dozes, poveikio spermatogenezei (spermų ląstelių skaičiui, spermų gamybos greičiui, judrumui ir morfologijai) nepastebėta.

Embriofetalinės raidos tyrime su vaikingomis žiurkėmis, kurioms ritlecitinibo *per os* skirta nuo 6 iki 17 gestacijos dienos, nustatyta vaisių skeleto formavimosi ydos bei variacijos ir mažesnė vaisių kūno masė, kai ekspozicija buvo 49 kartus arba daugiau didesnė už nesusirišusios medžiagos AUC vartojant DRDŽ (žr. 4.3 skyrių). Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 16 kartų didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, poveikio embriofetalinei raidai nebuvo.

Embriofetalinės raidos tyrime su vaikingomis triušėmis, kurioms ritlecitinibo *per os* skirta nuo 7 iki 19 gestacijos dienos, nustatyta sumažėjusi vidutinė vaisių kūno masė ir didesnis vidaus organų formavimosi ydų, skeleto formavimosi ydų ir skeleto variacijų dažnis, kai ekspozicija atitinkamai buvo 55 kartus didesnė už nesusirišusios medžiagos AUC vartojant DRDŽ (žr. 4.3 skyrių). Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 12 kartų didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, poveikio embriofetalinei raidai nebuvo.

Prenatalinės ir postnatalinės raidos tyrime su žiurkėmis, kurioms ritlecitinibo *per os* skirta nuo 6 gestacijos dienos iki 20 laktacijos dienos, nustatytas toksinis poveikis vystymuisi, pasireiškęs mažesniu išgyvenamumu po atsivedimo, jauniklių kūno masės sumažėjimu ir antrinės raidos delsa, kai ekspozicija atitinkamai buvo 41 kartą didesnė už nesusirišusios medžiagos AUC vartojant DRDŽ (žr. 4.3 skyrių). F1 kartos veislinėms patelėms nustatytas geltonkūnių skaičiaus sumažėjimas, kai ekspozicija atitinkamai buvo 41 kartą didesnė už nesusirišusios medžiagos AUC vartojant DRDŽ. Skiriant dozes, nuo kurių atitinkamai susidaro 14 kartų didesnė nesusirišusios medžiagos AUC, nei vartojant DRDŽ, poveikio prenatalinei ir postnatalinei raidai nebuvo.

Toksinio poveikio tyrime su žiurkių jaunikliais, ritlecitinibo skyrimas *per os* nuo 10 iki 60 paros po atsivedimo (atitinka žmogaus amžių nuo kūdikystės iki paauglystės) buvo susijęs su poveikiu nervų arba skeleto sistemoms.

Žindymas

Ritlecitinibą skiriant žiurkėms žindenėms, ritlecitinibo koncentracija piene su laiku buvo didesnė nei

plazmoje. Nustatyta, kad vidutinis AUC rodiklio santykis piene ir plazmoje buvo 2,2 (žr. 4.3 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kietosios kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Krospovidonas
Glicerolio dibehenatas

Kietosios kapsulės apvalkalas

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Briliantinis mėlynasis FCF (E133)

Užrašo rašalas

Šelakas
Propilenglikolis
Amoniaکو koncentruotas tirpalas
Juodasis geležies oksidas (E172)
Kalio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su silikagelio džiovikliu ir polipropileno uždoriu; buteliuke yra 28 kietosios kapsulės.

OPA / Al / PVC / Al lizdinės plokštelės, kuriose yra po 10 kietųjų kapsulių. Kiekvienoje pakuotėje yra 30 arba 90 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant skirti ritlecitinibą kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti su nacionaline kompetentingąja tarnyba mokomosios programos turinį ir formą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Mokomoji programa skirta budrumui padidinti, atkreipiant dėmesį į vaistinio preparato saugumo problemas, ypač dėl infekcijų (įskaitant juostinę pūslelinę (*Herpes zoster*) ir pavojingas bei oportunistines infekcijas), venų tromboembolijos reiškinius, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir arterijų trombozę, DNKVR, piktybines ligas, neurotoksiškumą ir toksinį poveikį embrionui ir vaisiui dėl ekspozicijos prieš gimstant.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje platinamas ritlecitinibas, visiems sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams (prižiūrintiesiems asmenims), galintiems išrašyti, duoti ar vartoti ritlecitinibą, būtų įteiktas šis mokomosios medžiagos paketas:

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Pakuotės lapelis
- Gairės sveikatos priežiūros specialistams
- Paciento kortelė (PK)

Sveikatos priežiūros specialistams skirtose gairėse turi būti šie pagrindiniai elementai:

- Nuoroda sveikatos priežiūros specialistams (SPS), kad informuotų pacientus dėl PK svarbos.
- *Galima infekcijų (įskaitant juostinę pūslelinę ir pavojingas bei oportunistines infekcijas) rizika*
 - Aprašykite, kad Litfulo negalima vartoti aktyvia pavojinga infekcija sergantiems pacientams.
 - Nuoroda dėl infekcijų rizikos gydymo Litfulo metu.
 - Nuoroda, kuria rekomenduojama skiriant ritlecitinibą atsižvelgti į infekcijų rizikos veiksnius, įskaitant senyvą amžių ir diabetą.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti infekcijų riziką konkrečiomis klinikinėmis priemonėmis (laboratorinių tyrimų vertės gydymui Litfulo pradėti, atrenkamasis tikrinimas dėl TB ir atrenkamasis tikrinimas dėl virusinio hepatito bei laikinas gydymo Litfulo nutraukimas, jeigu infekcija nepasiduoda atitinkamam gydymui, kol ji bus suvaldyta).
 - Nuoroda, kad gydymo metu arba prieš pat pradėdant gydymą reikia vengti skiepytis gyvosiomis susilpnintomis vakcinomis, pateikiant gyvų susilpnintų vakcinų pavyzdžius.
- *Galima tromboembolijos reiškinių, įskaitant giliųjų venų trombozę, plaučių emboliją ir arterinę trombozę, rizika*
 - Nuoroda, kad Litfulo tyrimuose pasitaikė venų ir arterijų tromboembolijos atvejų, įskaitant DNKVR.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti galimą riziką: pacientams, kuriems nustatyta tromboembolijos rizikos veiksniai, Litfulo reikia skirti atsargiai. Jeigu pacientams įtariamas tromboembolijos reiškinys, rekomenduojama nutraukti gydymą Litfulo ir nedelsiant atlikti kartotinį įvertinimą. Prieš pradėdant gydymą Litfulo pacientams reikia įvertinti gydymo riziką ir naudą.
- *Galima piktybinių ligų rizika*
 - Nuoroda, kad Litfulo tyrimuose pasitaikė piktybinių ligų, įskaitant nemelanominį odos vėžį.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti galimą riziką konkrečiomis klinikinėmis priemonėmis (kad reikia įvertinti gydymo Litfulo riziką ir naudą prieš pradėdant gydymą pacientams, kuriems diagnozuota piktybinė liga, arba svarstant, ar tęsti gydymą Litfulo pacientams, kuriems išsivysto piktybinė liga, ir kad rekomenduojama reguliariai tikrinti odą pacientams, kuriems kyla didesnė odos vėžio rizika).
- *Galima neurotoksinio poveikio rizika*
 - Nuoroda, kad ilgalaikio poveikio toksiškumo tyrimuose su biglių veislės šunimis stebėta su ritlecitinibu susijusi aksonų distrofija, kai sisteminė ekspozicija buvo bent 7,4 karto didesnė už tikėtiną ekspoziciją pacientams, gydomiems 50 mg per parą doze. Sisteminei ekspozicijai esant 33 kartus didesnei už tikėtiną ekspoziciją pacientams, gydomiems 50 mg per parą doze, aksonų distrofija buvo susijusi su neurologiniu apkurtimu. Kadangi nustatyta, jog šie pakitimai atsistato nutraukus ritlecitinibo dozavimą šunims, pacientams, kuriems taikomas ilgalaikis dozavimo režimas, rizikos visiškai atmesti negalima. Turimi klinikiniai duomenys poveikio neurologinėms arba audiologinėms baigtims nerodo.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti Neurotoksinę riziką, jei atsiranda nepaaiškinamų neurologinių simptomų, gydymą Litfulo reikia nutraukti.
- *Galima toksinio poveikio embrionui ir vaisiui dėl ekspozicijos gimdoje rizika*
 - Nuoroda, kad duomenų apie Litfulo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.
 - Išsami informacija, kaip sumažinti poveikio riziką nėštumo metu vaisingo amžiaus moterims, akcentuojant šiuos aspektus: Litfulo negalima vartoti nėštumo metu; vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu

ir 1 mėnesį po Litfulo vartojimo nutraukimo; taip pat reikia patarti pacientėms nedelsiant pranešti savo SPS manant, kad galbūt pastojo arba jeigu nėštumas patvirtintas.

Paciento informacijos pakete turi būti:

- Pakuotės lapelis
- Paciento kortelė
- **Paciento kortelėje** turi būti toliau išvardyta pagrindinė informacija:
 - Nuoroda aprašanti Litfulo (t.y., kas jis yra ir kam jis vartojamas).
 - Litfulo skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
 - Nuoroda, kad pacientas visada turi nešiotis PK su savimi ir parodyti ją SPS, dalyvaujantiems jį gydant (t. y. kitiems SPS nei Litfulo skyrę gydytojais, greitosios pagalbos skyrių SPS ir kt.).
 - Infekcijų požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, kad jų atsiradus pacientas galėtų kreiptis į savo SPS:
 - Nuoroda ir patarimas pacientams bei jų SPS apie gyvųjų vakcinų keliamą riziką, jeigu jomis skiepijama gydymo Litfulo metu arba prieš pat jį su gyvųjų vakcinų pavyzdžiais.
 - Priminimas apie vėžio riziką. Priminimas dėl odos vėžio pranešti savo gydytojui, jei jie pastebi naujų darinių ant odos augimą.
 - Tromboembolijos reiškinių, įskaitant kraujo krešulių venose (giliųjų venų trombozę) ar plaučiuose (plaučių emboliją) ir kraujo krešulių arterijose (arterijų trombozę), širdyje (širdies priepuolį), smegenyse (insultą) ar akyse (visišką regėjimo praradimą viena akimi) požymių ir simptomų, kuriuos turi stebėti pacientas, aprašymas, kad jų atsiradus pacientas kreiptųsi į SPS
 - Nuoroda, kad atsiradus nepaaiškinamų neurologinių simptomų, gydymą Litfulo reikia nutraukti.
 - Nuoroda, kad duomenų apie Litfulo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka.
 - Nuoroda, aprašanti, kaip sumažinti poveikio riziką nėštumo metu vaisingo amžiaus moterims, akcentuojant šiuos aspektus:
 - Litfulo negalima vartoti nėštumo metu; vaisingo amžiaus moterims reikia patarti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 1 mėnesį po Litfulo vartojimo nutraukimo; taip pat reikia patarti pacientėms nedelsiant pranešti savo SPS manant, kad galbūt pastojo arba jeigu nėštumas patvirtintas.
 - Priminimas naudoti kontracepcijos priemones, kad Litfulo negalima vartoti nėštumo metu, ir pranešti savo sveikatos priežiūros specialistams, pastojus vartojant Litfulo.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

50 MG LIZDINĖS PLOKŠTELĖS PAKUOTĖS KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Litfulo 50 mg kietosios kapsulės
ritlecitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ritlecitinibo tozilate, atitinkančio 50 mg ritlecitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. (Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 kietųjų kapsulių
90 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Negalima dalyti, trinti arba kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/23/1755/002 30 kietųjų kapsulių
EU/1/23/1755/003 90 kietųjų kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Litfulo 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ, SKIRTA 50 MG

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Litfulo 50 mg kietosios kapsulės
ritlecitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ritlecitinibo tozilate, atitinkančio 50 mg ritlecitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. (Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Negalima dalyti, trinti arba kramtyti.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenuryti džioviklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1755/001 28 kietosios kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Litfulo 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS 50 MG KAPSULĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Litfulo 50 mg kietosios kapsulės
ritlecitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Pfizer Europe MA EEIG (registruotojo logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Litfulo 50 mg kietosios kapsulės ritlecitinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Kartu su šiuo lapeliu gydytojas Jums duos paciento kortelę; joje pateikiama svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti. Laikykite šią paciento kortelę su savimi.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Litfulo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Litfulo
3. Kaip vartoti Litfulo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Litfulo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Litfulo ir kam jis vartojamas

Litfulo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ritlecitinibo. Jis skirtas suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams stipriam židininiam nuplikimui gydyti. Židininis nuplikimas – tai liga, kai kūno nuosava imuninė sistema puola plaukų svogūnėlius (folikulus) ir sukelia uždegimą, dėl kurio išslenka plaukuotosios galvos dalies (skalpo), veido ir (arba) kitų kūno vietų plaukai.

Litfulo veikia slopindamas fermentų, vadinamų JAK3 ir TEC kinazėmis, aktyvumą (šie fermentai dalyvauja vykstant uždegiminei reakcijai plaukų svogūnėlių srityje). Taip susilpnėja uždegimas, todėl pacientams, kuriems pasireiškia židininis nuplikimas, atauga plaukai.

2. Kas žinotina prieš vartojant Litfulo

Litfulo vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ritlecitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu sergate pavojinga infekcine liga, įskaitant tuberkuliozę;
- jei turite sunkių kepenų sutrikimų;
- jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį (žr. skyrių apie nėštumą, kontracepciją, žindymą ir vaisingumą).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Litfulo ir gydymo metu, jeigu:

- sergate infekcine liga (galimi požymiai: karščiavimas, prakaitavimas, šaltkrėtis, raumenų skausmas, kosulys, dusulys, kraujingos gleivės, kūno masės mažėjimas, viduriavimas, pilvo

- skausmas, deginimas šlapinantis, padažnėjęs šlapinimasis, didelis nuovargis). Vartojant Litfulo gali sumažėti organizmo gebėjimas kovoti su infekcijomis, todėl gali pablogėti jau esamos infekcinės ligos eiga arba galite užsikrėsti nauja infekcija;
- jei sergate cukriniu diabetu arba esate vyresni nei 65 metų, jums gali būti padidėjusi rizika užsikrėsti infekcinėmis ligomis;
 - sergate arba anksčiau esate sirgę tuberkulioze arba turėjote artimą kontaktą su sergančiu tuberkulioze asmeniu arba gyvenate (keliaujate) vietovėse, kuriose tuberkuliozė pasitaiko dažnai. Prieš skirdamas gydymą Litfulo, gydytojas Jus ištirs dėl tuberkuliozės ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
 - esate sirgę pūslelinės viruso sukelta infekcine liga (pvz., vėjaraupiais arba juostine pūsleline), nes vartojant Litfulo ji gali pasikartoti. Pasakykite gydytojui, jeigu odą išberia skausmingomis pūslelėmis, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymis;
 - esate sirgę hepatitu B arba hepatitu C. Prieš skirdamas gydymą Litfulo, gydytojas Jus ištirs dėl hepatito ir galbūt pakartos tyrimą gydymo metu;
 - sergate vėžiu arba esate sirgę bet kurios rūšies vėžiu anksčiau. Neaišku, ar Litfulo didina vėžio riziką, todėl gydytojas aptars su Jumis, ar gydymas šiuo vaistu Jums tinka ir ar Jums gydymo metu reikia patikrų, įskaitant reguliarias odos patikras;
 - esate turėję krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozę) arba plaučiuose (plaučių emboliją). Pasakykite gydytojui, jeigu skausmingai tinsta kojos, skauda krūtinės ląstą arba dūstate, nes tai gali būti krešulių venose požymiai;
 - esate turėję krešulių akies arterijoje (tinklainės okliuziją) arba širdyje (infarktą). Pasakykite gydytojui, jeigu staigiai pakinta rega (imate matyti neryškiai, iš dalies ar visiškai apankate), jaučiate skausmą krūtinės ląstoje, dūstate, nes tai gali būti krešulių arterijose požymis;
 - neseniai buvote skiepyti arba planuojate skiepytis, nes skiepytis tam tikromis vakcinomis (gyvosios vakcinos) vartojant Litfulo nerekomenduojama. Prieš pradėdami gydytis Litfulo pasikonsultuokite su gydytoju, ar tebegalioja Jūsų skiepai, ar reikia skiepytis papildomai, įskaitant juostinės pūslelinės skiepus;
 - vartodami Litfulo patyrėte nepaaiškinamų nervų sistemos sutrikimų. Gydytojas aptars su Jumis, ar reikia nutraukti gydymą.

Papildomi stebėjimo tyrimai

Prieš pradėdamas gydymą ir maždaug po 4 savaičių nuo Litfulo vartojimo pradžios gydytojas skirs kraujo tyrimus, kad patikrintų, ar ne per mažas Jūsų baltųjų kraujo kūnelių arba kraujo plokštelių skaičius, ir, jeigu reikia, gali pakoreguoti gydymą.

Vaikams

Šis vaistas neregistruotas vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams, nes nenustatyta, ar gydymas Litfulo saugus ir naudingas šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Litfulo

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu prieš pradėdant vartoti Litfulo pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate vaistus, skirtus:

- nerimui arba miego sutrikimams gydyti (pvz., midazolamą);
- širdies ritmo sutrikimams gydyti (pvz., chinidiną);
- podagrai gydyti (pvz., kolchiciną);
- persodintų organų atmetimo prevencijai (pvz., ciklosporiną, everolimuzą, takrolimužą ir sirolimužą);
- migrenai gydyti (pvz., dihidroergotaminą ir ergotaminą);
- šizofrenijai ir lėtinei psichozei gydyti (pvz., pimozidą);
- astmai gydyti (pvz., teofiliną);
- raumenų spazmams malšinti (pvz., tizanidą);
- idiopatinei plaučių fibrozei gydyti (pvz., pirfenidoną).

Vartojant kartu su Litfulo gali padidėti šių vaistų koncentracija kraujyje.

Jeigu Jums taikytina bet kuri pirmiau pateikta informacija arba nesate dėl to tikri, tai prieš vartodami Litfulo pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas, kontracepcija, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Moterų kontracepcija

Jeigu esate vaisinga moteris, turite naudoti veiksmingą pastojimo kontrolės (kontracepcijos) metodą gydymo Litfulo metu ir ne trumpiau kaip vieną mėnesį po paskutinės vaisto dozės. Gydytojas gali patarti, kokie kontracepcijos metodai tinkami.

Nėštumas

Nevartokite Litfulo, jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti. Šis vaistas gali pakenkti besivystančiam kūdikiui. Iškart pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu pastojote arba manote, kad galbūt pastojote.

Žindymas

Nevartokite Litfulo žindymo laikotarpiu, nes nežinoma, ar šis vaistas patenka į motinos pieną ir ar tai turi poveikį žindomiems kūdikiams. Kartu su gydytoju nuspręsite, ar žindyti, ar vartoti šį vaistą.

Vaisingumas

Nežinoma, ar Litfulo kenkia vaisingo amžiaus moterų ir vyrų vaisingumui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Litfulo gebėjimo vairuoti arba valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Litfulo sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Litfulo

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 50 mg vieną kartą per parą, vartojant per burną.

Kapsulę reikia nuryti visą, užsigeriant vandeniu. Prieš nurydami kapsulės neatidarykite, netraiškykite ir nekramtykite, nes dėl to gali pakisti vaisto patekimo į organizmą savybės.

Kapsulę galite vartoti su maistu arba be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę Litfulo dozę?

Jeigu suvartojote daugiau Litfulo, nei skirta, kreipkitės į gydytoją. Jums gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis, nurodytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Litfulo

- Jeigu pamiršote dozę, suvartokite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite, jeigu iki kitos dozės liko daugiau kaip 8 valandų.

- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau kaip 8 valandų, praleiskite pamirštą dozę ir vartokite kitą dozę kaip įprasta reikiamu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą kapsulę.

Nustojus vartoti Litfulo

Nenutraukite Litfulo vartojimo nepasitarę su gydytoju.

Jeigu reikia trumpam (ne ilgiau kaip 6 savaitėms) nutraukti Litfulo vartojimą, rizika prarasti plaukus būna maža.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pavoingas šalutinis poveikis

Nedelsdami pasitarkite su gydytoju ir kreipkitės medicinos pagalbos, jeigu atsirado bet kuris iš šių požymių:

- juostinės pūslelinės (*Herpes zoster*) – skausmingas odos išbėrimas pūslelėmis, kartu karščiujant arba nekarščiujant;
- dilgėlinės (odos ruplių) – niežintis odos išbėrimas.

Kitas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Nosies, gerklės arba trachėjos infekcija
- Viduriavimas
- Svaigulys
- Spuogai (*Acne*)
- Išbėrimas (išskyrus dilgėlinę ir juostinę pūslelinę)
- Plaukų svogūnėlių (folikulų) uždegimas (patinimas), kuris gali niežėti arba skaudėti (folikulitas)
- Fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze, aktyvumo padidėjimas, nustatomas kraujo tyrimais (kreatino fosfokinazių suaktyvėjimas kraujyje)

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Mažas kraujo plokštelių skaičius, nustatomas kraujo tyrimais (sumažėjęs kraujo plokštelių skaičius)
- Mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius, nustatomas kraujo tyrimais (sumažėjęs limfocitų skaičius)
- Didesnis kepenų fermentų aktyvumas kraujyje (padidėjęs ALT ir AST aktyvumas)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Litfulo

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės, buteliuko arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Litfulo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ritlecitinibas.
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra ritlecitinibo tozilate, atitinkančio 50 mg ritlecitinibo.
- Pagalbinės medžiagos
Kietųjų kapsulių turinys: mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas, krosповidonas, glicerolio dibehenatas (žr. 2 skyriuje „Litfulo sudėtyje yra laktozės monohidrato“).
Kietųjų kapsulių apvalkalas: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), briliantinis mėlynasis FCF (E133).
Užrašo rašalas: šelakas, propilenglikolis, amoniako koncentruotas tirpalas, juodasis geležies oksidas (E172), kalio hidroksidas.

Litfulo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Litfulo 50 mg matinių kietųjų kapsulių korpusas geltonas, dangtelis mėlynas, ilgis maždaug 16 mm, plotis 6 mm ir ant korpuso juodai atspausdinta „RCB 50“, o ant dangtelio – „Pfizer“.

50 mg kietosios kapsulės tiekiamos didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukuose su polipropileno uždoriu, kuriuose yra 28 kietosios kapsulės, arba OPA / Al / PVC / Al lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 30 arba 90 kietųjų kapsulių. Buteliuke yra silikagelio džioviklis, skirtas išlaikyti kapsules sausas. Nenurykite silikagelio džioviklio.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.