I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Litfulo 50 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur ritlecitiniba tosilātu, kas atbilst 50 mg ritlecitiniba (*ritlecitinib*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra cietā kapsula satur 21,27 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula)

Necaurspīdīgas cietās kapsulas ar dzeltenu korpusu un zilu vāciņu, aptuveni 16 mm garas un 6 mm platas, uz kuru korpusa ir uzdrukāts “RCB 50” un uz vāciņa - “Pfizer” melnā krāsā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Litfulo ir paredzēts smagas plankumainās plikgalvības (*alopecia areata*) ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga veselības aprūpes speciālistam ar pieredzi plankumainās plikgalvības diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 50 mg vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ieguvuma un riska attiecība regulāri jāpārvērtē katram pacientam individuāli.

Pacientiem, kuriem pēc 36 nedēļām nav pierādījumu par terapeitisko ieguvumu, jāapsver ārstēšanas izbeigšana.

Laboratoriskā kontrole

1. tabula. Laboratoriskie mērījumi un ieteikumi kontrolei

Laboratoriskie mērījumi	**Ieteikumi kontrolei**	**Rīcība**
Trombocītu skaits	Pirms ārstēšanas uzsākšanas, 4 nedēļas pēc uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar standarta pacienta aprūpi	Ārstēšana jāizbeidz, ja trombocītu skaits ir $< 50 \times 10^3/mm^3$
Limfocīti		Ārstēšana jāpārtrauc, ja ALS ir $< 0,5 \times 10^3/mm^3$, un to var atsākt, tiklīdz ALS pārsniedz šo vērtību

Saīsinājums: ALS = absolūtais limfocītu skaits.

Ārstēšanas uzsākšana
Ārstēšanu ar ritlecitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem absolūtais limfocītu skaits (ALS) ir $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ vai trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^3/mm^3$ (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana
Ja pacientam attīstās nopietna infekcija vai oportūnistiska infekcija, ritlecitiniba lietošana jāpārtrauc, līdz infekcija tiek kontrolēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana var būt nepieciešama, ja jāārstē hematoloģiskas novirzes, kā aprakstīts 1. tabulā.

Ja nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, ataugušo galvas matu nozīmīgas izkrišanas risks pēc īslaicīgas ārstēšanas pārtraukšanas, kas ir īsāka par 6 nedēļām, ir neliels.

Izlaistas devas
Ja deva ir izlaista, pacientiem jāiesaka lietot izlaisto devu, cik drīz vien iespējams, ja vien līdz nākamās devas lietošanas reizei nav atlicis mazāk par 8 stundām; šādā gadījumā izlaistā deva nav jālieto. Turpmāk zāles jāturpina lietot ierastajā laikā.

<u>Īpašas pacientu grupas</u>

Nieru darbības traucējumi
Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ritlecitinibs nav pētīts pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS) vai pacientiem ar nieru transplantātiem, tāpēc lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi
Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ritlecitinibs ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki
≥ 65 gadus veciem pacientiem deva nav jāpielāgo. Dati par ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti.

Pediatriskā populācija
Pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem deva nav jāpielāgo.

Litfulo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Litfulo jālieto vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm.

Kapsulas jānorij veselas, un tās nedrīkst sasmalcināt, sadalīt vai sakošļāt, jo šie lietošanas veidi nav pētīti klīniskajos pētījumos.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīvas, nopietnas infekcijas, tajā skaitā tuberkuloze (TB) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Smagi aknu darbības traucējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Grūtniecība un barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nopietnas infekcijas

Pacientiem, kuri saņem ritlecitinibu, ir ziņots par nopietnām infekcijām. Visbiežākās nopietnās infekcijas bija apendicīts, COVID-19 infekcija (tajā skaitā pneimonija) un sepse. Ārstēšanu ar ritlecitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem ar aktīvu, nopietnu infekciju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ārstēšanas riski un ieguvumi jāapsver pacientiem:

- kuriem ir hroniska vai recidivējoša infekcija;
- kuriem bijusi saskare ar tuberkulozi (TB);
- kuriem anamnēzē ir nopietna vai oportūnistiska infekcija;
- kuri ir dzīvojuši vai ceļojuši reģionos ar endēmisku TB vai mikozēm; vai
- kuriem ir pamatslimības, kas var veicināt uzņēmību pret infekciju.

Ārstēšanas ar ritlecitinibu laikā un pēc tās pacienti rūpīgi jākontrolē, vai neattīstās infekcijas pazīmes un simptomi. Ārstēšana jāpārtrauc, ja pacientam attīstās nopietna vai oportūnistiska infekcija. Pacientam, kuram ārstēšanas ar ritlecitinibu laikā attīstās jauna infekcija, nekavējoties jāveic pilnīga diagnostiskā izmeklēšana, kas ir piemērota pacientam ar imūndeficītu, jāuzsāk piemērota antibakteriāla terapija, un pacients rūpīgi jākontrolē. Ja ritlecitiniba lietošana pārtraukta, to var atsākt, kad infekcija tiek kontrolēta.

Tā kā gados vecākiem cilvēkiem un cilvēkiem ar diabētu infekciju sastopamība ir lielāka, ārstējot gados vecākus cilvēkus un pacientus ar diabētu, jāievēro piesardzība un īpaša uzmanība jāpievērš infekciju rašanās gadījumiem.

Tuberkuloze
Pirms ritlecitiniba lietošanas uzsākšanas pacientiem jāveic TB skrīnings. Ritlecitinibu nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu TB (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir pirmo reizi diagnosticēta latenta TB vai iepriekš neārstēta latenta TB, pirms ārstēšanas ar ritlecitinibu uzsākšanas jāuzsāk TB terapija. Pacientiem, kuriem ir negatīvs latentas TB testa rezultāts un ir augsts risks, pirms ritlecitiniba lietošanas uzsākšanas aizvien jāapsver TB terapija, un ja pacientam ir augsts risks, ārstēšanas ar ritlecitinibu laikā jāapsver TB skrīnings.

Vīrusu reaktivācija
Ir ziņots par vīrusu reaktivāciju, tajā skaitā herpes vīrusa reaktivācija (piemēram, *herpes zoster*) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam attīstās *herpes zoster* infekcija, var apsvērt īslaicīgu ārstēšanas pārtraukšanu, līdz epizode izzūd.

Pirms ritlecitiniba lietošanas uzsākšanas, jāveic vīrusa hepatīta skrīnings saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Pacientus ar pierādītu B vai C hepatīta infekciju neiekļāva ritlecitiniba pētījumos. Ārstēšanas ar ritlecitinibu laikā ieteicama vīrusa hepatīta reaktivācijas kontrole saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Ja ir pierādījumi par reaktivāciju, jākonsultējas ar hepatologu.

Ļaundabīgi audzēji (tajā skaitā nemelanomas ādas vēzis)

Pacientiem, kuri saņem ritlecitinibu, ir ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, tajā skaitā nemelanomas ādas vēzis (*non-melanoma skin cancer*; NMSC).

Nav zināms, vai selektīva JAK3 inhibīcija var būt saistīta ar Janus kināzes (JAK) inhibīcijas nevēlamajām blakusparādībām, galvenokārt saistībā ar JAK1 un JAK2. Lielā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā pacientiem no 50 gadu vecuma ar reimatoīdo artrītu (RA) un vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru lielāku ļaundabīgu audzēju, it īpaši plaušu vēža, limfomas un NMSC, rādītāju novēroja tofacitiniba grupā, salīdzinot ar audzēja nekrozes faktora (TNF) inhibitoru grupu.

Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati, lai novērtētu ritlecitiniba iedarbības un ļaundabīgu audzēju attīstības iespējamo saistību. Turpinās ilgtermiņa drošuma novērtēšana. Pirms ārstēšanas uzsākšanas vai turpināšanas jāapsver ārstēšanas ar ritlecitinibu riski un ieguvumi pacientiem, kuriem ir ļaundabīgs audzējs, izņemot sekmīgi izārstētu NMSC vai dzemdes kakla vēzi.

Periodiska ādas pārbaude ir ieteicama pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža risks.

Nozīmīgi nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE), dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE)

Pacientiem, kuri saņem ritlecitinibu, ir ziņots par vēnu un artēriju trombemboliju, tajā skaitā MACE (*major adverse cardiovascular events*).

Nav zināms, vai selektīva JAK3 inhibīcija var būt saistīta ar JAK inhibīcijas nevēlamajām blakusparādībām, galvenokārt saistībā ar JAK1 un JAK2. Lielā, randomizētā, aktīvi kontrolētā tofacitiniba (cits JAK inhibitors) pētījumā pacientiem no 50 gadu vecuma ar RA un vismaz vienu papildu kardiovaskulārā riska faktoru lielāku MACE (kas definēti kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts un neletāls insults) rādītāju un no devas atkarīgu lielāku venozās trombembolijas, tajā skaitā DVT un PE, rādītāju novēroja tofacitiniba grupā, salīdzinot ar TNF inhibitoru grupu.

Ritlecitiniba ilgtermiņa drošuma novērtēšana joprojām turpinās. Lietojot ritlecitinibu pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, ir jāievēro piesardzība. Pacientiem ar aizdomām par trombemboliju ieteicams pārtraukt ritlecitiniba lietošanu un steidzami veikt atkārtotu izvērtēšanu. Pirms pacientu ārstēšanas uzsākšanas jāapsver ārstēšanas ar ritlecitinibu riski un ieguvumi.

Neiroloģiski notikumi

Hroniskas toksicitātes pētījumos ar bīglu šķirnes suņiem novērota ar ritlecitiniba lietošanu saistīta aksonu distrofija (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja rodas neizskaidrojami neiroloģiski simptomi, ārstēšana ar ritlecitinibu jāizbeidz.

Hematoloģiskās novirzes

Ārstēšana ar ritlecitinibu bija saistīta ar limfocītu un trombocītu skaita samazināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar ritlecitinibu uzsākšanas ir jānosaka ALS un trombocītu skaits. Ārstēšanu ar ritlecitinibu nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem ALS ir $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ vai trombocītu skaits ir $< 100 \times 10^3/mm^3$. Pēc ārstēšanas ar ritlecitinibu uzsākšanas ieteicams pārtraukt vai izbeigt ārstēšanu, pamatojoties uz ALS un trombocītu skaita novirzēm (skatīt 4.2. apakšpunktu). ALS un

trombocītu skaitu ieteicams noteikt 4 nedēļas pēc ārstēšanas ar ritlecitinibu uzsākšanas un turpmāk saskaņā ar standarta pacienta aprūpi.

Vakcinācijas

Dati par atbildes reakciju uz vakcināciju pacientiem, kuri lieto ritlecitinibu, nav pieejami. Jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas ritlecitiniba terapijas laikā vai tieši pirms tās. Pirms ritlecitiniba lietošanas uzsākšanas pacientiem ieteicams veikt imunizāciju atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām, tajā skaitā profilaktisku vakcināciju pret *herpes zoster* vīrusa infekciju.

Gados vecāki cilvēki

Dati par ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti. Vecums ir riska faktors zemākai ALS koncentrācijai ≥ 65 gadus veciem pacientiem.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Laktoze
Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu iespējamā ietekme uz ritlecitiniba farmakokinētiku

Itrakonazola – spēcīga CYP3A inhibitora – vairāku 200 mg devu vienlaicīga lietošana palielināja ritlecitiniba zemlīknes laukumu $(AUC)_{inf}$ par aptuveni 15%. Tas nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu, tāpēc, ritlecitinibu lietojot vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoriem, deva nav jāpielāgo.

Rifampicīna – spēcīga CYP enzīmu induktora – vairāku 600 mg devu vienlaicīga lietošana samazināja ritlecitiniba AUC_{inf} par aptuveni 44%. Tas nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu, tāpēc, ritlecitinibu lietojot vienlaicīgi ar CYP enzīmu induktoriem, deva nav jāpielāgo.

Ritlecitiniba iespējamā ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Vairāku ritlecitiniba 200 mg devu lietošana vienu reizi dienā palielināja midazolāma – CYP3A4 substrāta – AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi aptuveni 2,7 reizes un 1,8 reizes. Ritlecitinibs ir vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors; ja ritlecitinibu lieto vienlaicīgi ar CYP3A substrātiem (piemēram, hinidīnu, ciklosporīnu, dihidroergotamīnu, ergotamīnu, pimozīdu), jāievēro piesardzība, jo mērenas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības. Jāapsver ieteikumi CYP3A substrāta (piemēram, kolhicīna, everolima, takrolima, sirolima) devu pielāgošanai.

Vairāku ritlecitiniba 200 mg devu lietošana vienu reizi dienā palielināja kofeīna – CYP1A2 substrāta – AUC_{inf} un C_{max} attiecīgi aptuveni 2,7 reizes un 1,1 reizi. Ritlecitinibs ir vidēji spēcīgs CYP1A2 inhibitors; ja ritlecitinibu lieto vienlaicīgi ar citiem CYP1A2 substrātiem (piemēram, tizanidīnu), jāievēro piesardzība, jo mērenas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības. Jāapsver ieteikumi CYP1A2 substrāta (piemēram, teofilīna, pirfenidona) devu pielāgošanai.

Vienas 400 mg ritlecitiniba devas vienlaicīga lietošana palielināja sumatriptāna (organisko katjonu transportētāja [OCT]1 substrāta) AUC_{inf} aptuveni 1,3 līdz 1,5 reizes, salīdzinot ar viena paša sumatriptāna devu. Sumatriptāna iedarbības pastiprināšanās nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Ja ritlecitinibu lieto vienlaicīgi ar OCT1 substrātiem, jāievēro piesardzība, jo mazas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnas nevēlamas blakusparādības.

Ritlecitinibs neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu (piemēram, etinilestradiola vai levonorgestrela), CYP2B6 substrātu (piemēram, efavirenza), CYP2C

substrātu (piemēram, tolbutamīda) vai organisko anjonu transportētāja (OAT)P1B1, krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistant protein*, BCRP) un OAT3 substrātu (piemēram, rosuvastatīna) iedarbībā.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ritlecitinibu nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc Litfulo pēdējās devas.

Grūtniecība

Dati par ritlecitiniba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ritlecitinibs bija teratogēns žurkām un trušiem, lietojot lielas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Litfulo ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par ritlecitiniba izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Litfulo ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ritlecitiniba ietekme uz cilvēka fertilitāti nav vērtēta. Lietojot klīniski nozīmīgas devas, ietekmes uz fertilitāti žurkām nebija (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Litfulo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās blakusparādības ir caureja (9,2%), akne (6,2%), augšējo elpceļu infekcijas (6,2%), nātrene (4,6%), izsitumi (3,8%), folikulīts (3,1%) un reibonis (2,3%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Kopumā 1630 pacienti tika ārstēti ar ritlecitinibu, kas atbilst 3751 iedarbības pacientgadiem. Tika apkopoti dati no trim placebo kontrolētiem pētījumiem (130 dalībnieki saņēma 50 mg dienā un 213 dalībnieki saņēma placebo), lai novērtētu ritlecitiniba drošumu salīdzinājumā ar placebo līdz 24 nedēļām ilgā periodā pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas placebo kontrolētos pētījumos plankumainās plikgalvības ārstēšanai, ir norādītas 2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk
Infekcijas un infestācijas	*Herpes zoster* Folikulīts Augšējo elpceļu infekcijas	
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Akne Nātrene Izsitumi	
Izmeklējumi	Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs	Trombocītu skaita samazināšanās Limfocītu skaita samazināšanās Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās > 3 × NAR[a] Aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās > 3 × NAR[a]

a. Ietver izmaiņas, kas konstatētas laboratoriskās kontroles laikā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas
Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) par infekcijām kopumā ziņots 31% pacientu (80,35 uz 100 pacientgadiem), kuri saņēma placebo, un 33% pacientu (74,53 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba. Pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) par infekcijām kopumā ziņots 51% pacientu (89,32 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu.

No visiem ar ritlecitinibu ārstētajiem pacientiem apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma, par infekcijām kopumā ziņoja 56,3% pacientu (45,3 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu. Vairums infekciju bija vieglas vai vidēji smagas.

Placebo kontrolētos pētījumos pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem ziņoja par *herpes zoster* – blakusparādību, kas saistīta ar infekciju, – bija 1,5% ritlecitiniba 50 mg grupā, salīdzinot ar 0 placebo grupā. Visi *herpes zoster* gadījumi nebija nopietni; 1 pacientam, kurš saņēma ritlecitinibu 200/50 mg (200 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, pēc tam 50 mg vienu reizi dienā), radās *varicella zoster* vīrusa infekcija, kas pēc kritērijiem atbilda oportūnistiskai infekcijai (multidermatomāla *herpes zoster*). Pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) 2,3% pacientu (2,61 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu, ziņoja par *herpes zoster*. No visiem ar ritlecitinibu ārstētajiem pacientiem apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma, *herpes zoster* rādītājs bija 1,05 uz 100 pacientgadiem pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu.

Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) pacientiem, kuri saņēma placebo vai 50 mg ritlecitiniba, nopietnas infekcijas netika ziņotas. Nopietnu infekciju attiecība un rādītājs ar 200/50 mg ritlecitiniba ārstētiem pacientiem bija 0,9% (2,66 uz 100 pacientgadiem). Pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) par nopietnām infekcijām ziņoja 0,8% pacientu (0,86 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu. No visiem ar ritlecitinibu ārstētajiem pacientiem apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma, nopietnu infekciju attiecība un rādītājs ritlecitiniba 50 mg vai lielākas devas grupā bija 1,3% (0,57 uz 100 pacientgadiem).

Oportūnistiskas infekcijas

Multidermatomālas *herpes zoster* oportūnistiskas infekcijas ziņotas 1 pacientam (0,50 uz 100 pacientgadiem), kuru ārstēja ar 200/50 mg ritlecitiniba, placebo kontrolētos pētījumos, nevienam pacientam pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) un 4 pacientiem (0,12 uz 100 pacientgadiem), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma. Oportūnistiskas *herpes zoster* gadījumi bija viegli vai vidēji smagi.

Limfocītu skaita samazināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) un pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) ārstēšana ar ritlecitinibu bija saistīta ar limfocītu skaita samazināšanos. Maksimālo iedarbību uz limfocītiem novēroja 4 nedēļu laikā, pēc tam, turpinot ārstēšanu, limfocītu skaits saglabājās stabils zemākā līmenī. No visiem ar ritlecitinibu ārstētajiem pacientiem apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma, apstiprinātais ALS < 0,5 × 10^3/mm^3 bija 3 dalībniekiem (0,2%), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba.

Trombocītu skaita samazināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) un pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) ārstēšana ar ritlecitinibu bija saistīta ar trombocītu skaita samazināšanos. Maksimālo iedarbību uz trombocītiem novēroja 4 nedēļu laikā, pēc tam, turpinot ārstēšanu, trombocītu skaits saglabājās stabils zemākā līmenī. No visiem ar ritlecitinibu ārstētajiem pacientiem apvienotajā drošuma analīzē, tajā skaitā no ilgtermiņa pētījuma un vitiligo pētījuma, 2 pacientiem (0,1%), kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu, apstiprinātais trombocītu skaits bija < 100 × 10^3/mm^3.

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) par KFK līmeņa paaugstināšanos asinīs ziņoja 2 pacientiem (1,5%), kuri tika ārstēti ar 50 mg ritlecitiniba. Pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) par KFK līmeņa paaugstināšanos asinīs ziņoja 3,8% pacientu, kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu. Par KFK līmeņa paaugstināšanās > 5 × normas augšējā robeža (NAR) ziņoja 2 (0,9%) pacientiem, kuri saņēma placebo, un 5 (3,9%) pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba. Pētījumā AA-I (līdz 48 nedēļām) par KFK līmeņa paaugstināšanos > 5 × NAR ziņots 6,6% pacientu, kurus ārstēja ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu. Vairākumā gadījumu šī rādītāja paaugstināšanās bija pārejoša, un nevienā no tiem ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Transamināžu līmeņa paaugstināšanās
Placebo kontrolētos pētījumos (līdz 24 nedēļām) par ALAT un ASAT vērtību paaugstināšanās (> 3 × NAR) gadījumiem ziņoja 3 pacientiem (0,9%) un 2 pacientiem (0,6%), kurus ārstēja attiecīgi ar 50 mg ritlecitiniba vai lielāku devu. Vairākumā gadījumu šī rādītāja paaugstināšanās bija pārejoša, un nevienā no tiem ārstēšana nebija jāpārtrauc.

Pediatriskā populācija

Kopumā ritlecitiniba pētījumos par plankumainās plikgalvības ārstēšanu tika iekļauts 181 pusaudzis (vecumā no 12 līdz < 18 gadiem).

Pusaudžiem novērotais drošuma profils bija līdzīgs drošuma profilam pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Placebo kontrolētos pētījumos ritlecitinibu lietoja kā vienreizēju devu līdz 800 mg iekšķīgi un kā atkārtotas 400 mg devas dienā iekšķīgi 14 dienas. Specifiska toksicitāte netika konstatēta. Pārdozēšanas gadījumā ieteicams pacientu novērot, vai nerodas nevēlamu blakusparādību pazīmes un

simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ritlecitiniba pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

Farmakokinētikas (FK) dati par zāļu iekšķīgu lietošanu vienreizējā devā līdz 800 mg (ieskaitot) veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem liecina, ka vairāk nekā 90% no lietotās devas izdalīsies 48 stundu laikā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, Janus kināzes (JAK) inhibitori, ATĶ kods: L04AF08

Darbības mehānisms

Ritlecitinibs neatgriezeniski un selektīvi inhibē Janus kināzi (JAK) 3 un hepatocelulārā karcinomā ekspresētu tirozīnkināžu (TEC) saimi, bloķējot adenozīna trifosfāta (ATP) piesaistes vietu. Šūnās ritlecitinibs specifiski inhibē citokīnus ar kopēju γ saiti (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 un IL-21), pārvadot signālu pa kopējās γ ķēdes receptoriem, kas ir atkarīgi no JAK3. Ritlecitinibs inhibē arī TEC saimes kināzes, tādējādi samazinot NK šūnu un CD8+ T šūnu citolītisko darbību.

JAK3 un TEC saimes mediētie signālu pārvadīšanas ceļi ir iesaistīti plankumainās plikgalvības patoģenēzē, lai gan pilnīga patofizioloģija joprojām nav izprasta.

Farmakodinamiskā iedarbība

Limfocītu apakšgrupas
Pacientiem ar plankumaino plikgalvību ritlecitiniba lietošana bija saistīta ar absolūtā limfocītu skaita, T limfocītu (CD3) un T limfocītu apakšgrupu (CD4 un CD8) skaita agrīnu, no devas atkarīgu samazināšanos. Pēc sākotnējās samazināšanās skaits daļēji atjaunojās un saglabājās stabils līdz 48 nedēļām. Nevienā ārstēšanas grupā nenovēroja B limfocītu (CD19) skaita izmaiņas. Novēroja agrīnu, no devas atkarīgu NK šūnu (CD16/56) skaita samazināšanos, kas saglabājās stabils zemākā līmenī līdz 48. nedēļai.

Imūnglobulīni
Pacientiem ar plankumaino plikgalvību ritlecitiniba lietošana nebija saistīta ar klīniski nozīmīgām imūnglobulīna (Ig)G, IgM vai IgA izmaiņām līdz 48. nedēļai, kas liecina par sistēmiskas humorālas imūnsupresijas neesamību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ritlecitiniba efektivitāte un drošums tika novērtēts pivotālā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (pētījums AA-I) pacientiem ar plankumaino plikgalvību no 12 gadu vecuma ar ≥ 50% galvas matainās daļas matu izkrišanu, tajā skaitā pilnīgu plikgalvību (*alopecia totalis*) un vispārēju matu izkrišanu (*alopecia universalis*). Šajā pētījumā novērtēja arī ritlecitiniba atbildes reakcijas uz devu. Pētījuma ārstēšanas posms sastāvēja no placebo kontrolēta 24 nedēļu posma un 24 nedēļu pagarinājuma posma. Pētījumā AA-I novērtēja pavisam 718 pacientus, kurus randomizēja vienā no šādām 48 nedēļu ārstēšanas shēmu grupām: 1) 200 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, pēc tam 50 mg vienu reizi dienā 44 nedēļas; 2) 200 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas, pēc tam 30 mg vienu reizi dienā 44 nedēļas; 3) 50 mg vienu reizi dienā 48 nedēļas; 4) 30 mg vienu reizi dienā 48 nedēļas; 5) 10 mg vienu reizi dienā 48 nedēļas; 6) placebo 24 nedēļas, pēc tam 200 mg vienu reizi dienā 4 nedēļas un 50 mg vienu reizi dienā 20 nedēļas; vai 7) placebo 24 nedēļas, pēc tam 50 mg 24 nedēļas.

Šajā pētījumā kā primāro iznākumu novērtēja pacientu īpatsvaru, kuri 24. nedēļā sasniedza SALT (*Severity of Alopecia Tool*, alopēcijas smaguma pakāpes noteikšanas rīks) rādītāju ≤ 10 (90% vai vairāk galvas matainās daļas nosegta ar matiem). Vēl šajā pētījumā kā galveno sekundāro iznākumu

24. nedēļā novērtēja Pacienta izmaiņu vispārēja novērtējuma (*Patient's Global Impression of Change*, PGI-C) atbildes reakciju un kā sekundāros iznākumus 24. nedēļā novērtēja arī SALT rādītāju ≤ 20 (80% vai vairāk galvas matainās daļas nosegta ar matiem) un uzacu un/vai skropstu ataugšanas uzlabošanos 24. nedēļā.

Sākotnējā stāvokļa raksturojums
Pētījumā AA-I novērtēja vīriešu vai sieviešu dzimuma pacientus no 12 gadu vecuma. Visiem pacientiem bija plankumainā plikgalvība ar ≥ 50% galvas matainās daļas matu izkrišanu (SALT [alopēcijas smaguma pakāpes noteikšanas rīks] rādītājs ≥ 50) bez galīgas matu ataugšanas pazīmēm iepriekšējos 6 mēnešos un ar pašreizējo galvas matainās daļas matu izkrišanas epizodi ≤ 10 gadi, kā arī bez citiem zināmiem matu izkrišanas cēloņiem (piemēram, androgēna alopēcija (*androgenetic alopecia*)).

Visās ārstēšanās grupās 62,1% bija sieviešu dzimuma, 68,0% bija baltās rases, 25,9% bija aziāti un 3,8% bija melnās rases vai afroamerikāņu izcelsmes. Pacientu vidējais vecums bija 33,7 gadi, un vairākums (85,4%) bija pieaugušie (≥ 18 gadus veci). Pavisam tika iesaistīti 105 (14,6%) pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem un 20 (2,8%) pacienti, kas bija 65 gadus veci vai vecāki. Terapijas grupās vidējais (SN) sākotnējā stāvokļa absolūtais SALT rādītājs bija no 88,3 (16,87) līdz 93,0 (11,50); pacientiem bez pilnīgas plikgalvības/vispārējas matu izkrišanas sākotnējā stāvoklī vidējais SALT rādītājs bija no 78,3 līdz 87,0. Ārstēšanās grupās vairākumam pacientu sākotnējā stāvoklī bija patoloģiskas uzacis (83,0%) un skropstas (74,7%). Laika mediāna kopš plankumainās plikgalvības diagnozes noteikšanas bija 6,9 gadi, un pašreizējās plankumainās plikgalvības epizodes ilguma mediāna bija 2,5 gadi. Randomizācija tika stratificēta pēc pilnīgas plikgalvības/vispārējās matu izkrišanas statusa, 46% pacientu tika klasificēti kā pilnīgas plikgalvības/vispārējas matu izkrišanas pacienti, pamatojoties uz sākotnējā stāvokļa SALT rādītāju 100.

Klīniskā atbildes reakcija
Nozīmīgi lielāks pacientu īpatsvars sasniedza SALT ≤ 10 atbildes reakciju 24. nedēļā, lietojot 50 mg ritlecitiniba, salīdzinot ar placebo (3. tabula). SALT ≤ 10 atbildes reakcijas rādītājs, lietojot 50 mg ritlecitiniba, turpināja palielināties līdz 48. nedēļai (1. attēls).

Nozīmīgi lielāks pacientu īpatsvars sasniedza Pacienta izmaiņu vispārēja novērtējuma (PGI-C) atbildes reakciju 24. nedēļā, lietojot 50 mg ritlecitiniba, salīdzinot ar placebo (3. tabula), un atbildes reakcijas rādītājs turpināja palielināties līdz 48. nedēļai (1. attēls).

Nozīmīgi lielāks pacientu īpatsvars sasniedza SALT ≤ 20 atbildes reakciju 24. nedēļā, lietojot 50 mg ritlecitiniba, salīdzinot ar placebo (3. tabula). SALT ≤ 20 atbildes reakcijas rādītājs turpināja palielināties līdz 48. nedēļai.

Pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija patoloģiskas uzacis un/vai skropstas, lietojot 50 mg ritlecitiniba, uzacu un/vai skropstu ataugšanas uzlabošanos novēroja 24. nedēļā (3. tabula), un tā turpinājās līdz 48. nedēļai.

Ārstēšanas iedarbība 24. nedēļā apakšgrupās (vecums, dzimums, rase, reģions, ķermeņa masa, slimības ilgums kopš diagnozes noteikšanas, pašreizējās epizodes ilgums, iepriekšēja farmakoloģiska ārstēšana) atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem. Ārstēšanas iedarbība 24. nedēļā pilnīgas plikgalvības/vispārējas matu izkrišanas apakšgrupā bija vājāka nekā ne pilnīgas plikgalvības/vispārējas matu izkrišanas apakšgrupā. Ārstēšanas iedarbība 24. nedēļā pusaudžiem vecumā no 12 līdz mazāk par 18 gadiem atbilda vispārējās pētījuma populācijas rezultātiem.

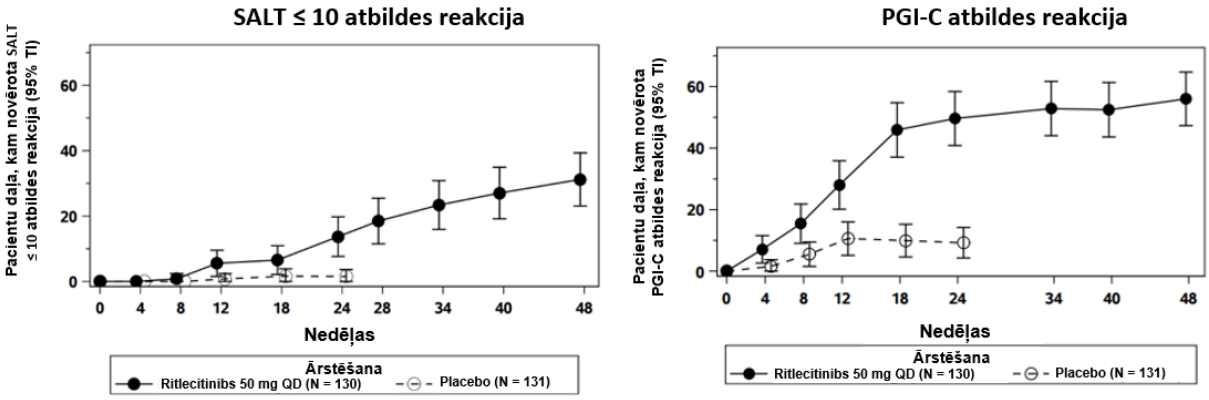
3. tabula. Ritlecitiniba efektivitātes rezultāti 24. nedēļā

Mērķa kritērijs	Ritlecitinibs 50 mg vienu reizi dienā (N = 130) Pacienti ar atbildes reakciju, %	Placebo (N = 131) Pacienti ar atbildes reakciju, %	Atšķirība no placebo (95% TI)
SALT ≤ 10 atbildes reakcija[a,b]	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C atbildes reakcija[b,c]	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT ≤ 20 atbildes reakcija[d,e]	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA atbildes reakcija[f]	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA atbildes reakcija[g]	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Saīsinājumi: EBA = uzacu novērtējums (*eyebrow assessment*); ELA = skropstu novērtējums (*eyelash assessment*); TI = ticamības intervāls; N = kopējais pacientu skaits; PGI-C = pacienta izmaiņu vispārējais novērtējums (*Patient's Global Impression of Change*); SALT = alopēcijas smaguma pakāpes noteikšanas rīks (*Severity of Alopecia Tool*).

a. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši SALT ≤ 10 bija pacienti, kuriem galvas matainās daļas matu izkrišana bija ≤ 10%. SALT rādītāji ir no 0 līdz 100, kur 0 = nav galvas matainās daļas matu izkrišanas un 100 = pilnīga galvas matainās daļas matu izkrišana.
b. Statistiski nozīmīgs, korģējot attiecībā uz daudzveidību.
c. Pacienti ar atbildes reakciju atbilstoši PGI-C, bija pacienti, kuriem bija "vidēja uzlabošanās" vai "ievērojama uzlabošanas" 7 punktu skalā no "ievērojami uzlabojies" līdz "ievērojami pasliktinājies".
d. Pacienti ar atbildes reakcija atbilstoši SALT ≤ 20, bija pacienti, kuriem galvas matainās daļas matu izkrišana bija ≤ 20%. SALT rādītāji ir no 0 līdz 100, kur 0 = nav galvas matainās daļas matu izkrišanas un 100 = pilnīga galvas matainās daļas matu izkrišana.
e. Statistiski nozīmīgs.
f. EBA atbildes reakcija ir definēta kā uzlabošanās par vismaz 2 pakāpēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vai normāls EBA rādītājs 4 punktu skalā pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija patoloģiskas uzacis.
g. ELA atbildes reakcija ir definēta kā uzlabošanās par vismaz 2 pakāpēm, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vai normāls ELA rādītājs 4 punktu skalā pacientiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija patoloģiskas skropstas.

1. attēls. SALT ≤ 10 un PGI-C atbildes reakcija līdz 48. nedēļai



Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; N = kopējais pacientu skaits; PGI-C = pacienta izmaiņu vispārējais novērtējums; QD = vienu reizi dienā; SALT = alopēcijas smaguma pakāpes noteikšanas rīks.

<u>Pediatriskā populācija</u>

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ritlecitinibam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās plankumainās plikgalvības ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ritlecitiniba absolūtā perorālā biopieejamība ir aptuveni 64%. Pamatojoties uz iezīmētas aktīvās vielas iekšķīgu un intravenozu lietošanu, iezīmēto savienojumu relatīvais atgūstamais daudzums urīnā (iekšķīgi/intravenozi) bija aptuveni 89%, kas liecina, ka liela daļa zāļu uzsūcas (f_a). Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1 stundas laikā pēc vairākām iekšķīgi lietotām devām. Uzturs klīniski nozīmīgi neietekmē ritlecitiniba uzsūkšanās apjomu, jo maltīte ar augstu tauku saturu samazina ritlecitiniba C_{max} par ~ 32% un palielina AUC_{inf} par ~11%. Placebo kontrolētos pētījumos ritlecitinibu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. apakšpunktu).

In vitro ritlecitinibs ir P glikoproteīna (P-gp) un BCRP substrāts. Taču liela daļa ritlecitiniba uzsūcas (f_a), un C_{max} un AUC palielinās proporcionāli devai (vienreizējas devas diapazons 20-200 mg), tāpēc nav sagaidāms, ka P-gp un BCRP nozīmīgi ietekmē ritlecitiniba uzsūkšanos.

Izkliede

Pēc intravenozas ievadīšanas ritlecitiniba izkliedes tilpums ir aptuveni 74 l. Aptuveni 14% cirkulējošā ritlecitiniba saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. Ritlecitiniba izkliedes asinīs/plazmā attiecība ir 1,62. Ritlecitinibs ir kovalents inhibitors, un ir pierādīts, ka tas saistās ar ārpusmērķa proteīniem, piemēram, MAP2K7, DOCK10, albumīnu, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 un UGT1A4, un dažiem no tiem var būt klīniska nozīme zāļu mijiedarbībā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Biotransformācija

Ritlecitiniba metabolismu mediē vairākas glutationa S transferāžu izoformas (GST: citosola GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 un ar mikrosomu membrānu saistītie proteīni, kas ir iesaistīti eikozanoīda un glutationa metabolismā [MAPEG]1/2/3) un CYP enzīmi (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 un CYP2C9), nevienā ceļā klīrenss nav lielāks par 25%. Tāpēc maz ticams, ka zāles, kas inhibē selektīvu metabolisma ceļu, ietekmēs ritlecitiniba sistēmisko iedarbību. Maz ticams, ka specifiski transportētāju inhibitori izraisa klīniski nozīmīgas ritlecitiniba biopieejamības izmaiņas.

Radioaktīvi iezīmētas vielas pētījumā cilvēkam ritlecitinibs pēc iekšķīgas lietošanas bija visizplatītākā cirkulējošā viela (30,4% cirkulējošo radioaktīvi iezīmēto savienojumu) ar galveno cisteīna konjugāta metabolītu M2 (16,5%), kas ir farmakoloģiski neaktīvs.

Eliminācija

Ritlecitinibs tiek eliminēts galvenokārt metaboliskā klīrensa ceļā, un aptuveni 4% devas tiek izvadīts neizmainītas aktīvās vielas veidā ar urīnu. Aptuveni 66% radioaktīvi iezīmētā ritlecitiniba devas tiek izvadīti ar urīnu un 20% – ar fēcēm. Pēc vairākām iekšķīgi lietotām devām līdzsvara koncentrācija tika sasniegta līdz aptuveni 4. dienai mainīgas FK dēļ. AUC_{tau} un C_{max} līdzsvara koncentrācijas FK rādītāji palielinājās aptuveni proporcionāli devai līdz 200 mg, un vidējais terminālās eliminācijas pusperiods bija no 1,3 līdz 2,3 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa, dzimums, genotips, rase un vecums
Ķermeņa masa, dzimums, GST P1, M1 un T1 genotips, rase un vecums klīniski nozīmīgi neietekmēja ritlecitiniba iedarbību.

Pusaudži (vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem)
Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, ritlecitiniba iedarbība pacientiem pusaudžu vecumā, salīdzinot ar pieaugušajiem, klīniski nozīmīgi neatšķīrās.

Pediatriskā populācija (< 12 gadiem)
Ritlecitiniba FK, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, līdz šim nav noteikta.

Nieru darbības traucējumi

AUC_{24} un C_{max} pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] < 30 ml/min) bija attiecīgi par aptuveni 55% un 44% lielāka, salīdzinot ar atbilstošiem dalībniekiem ar normālu nieru darbību. To apstiprināja ar populācijas FK analīzi. Šīs atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Ritlecitinibs nav pētīts pacientiem ar viegliem (aGFĀ no 60 līdz < 90 ml/min) vai vidēji smagiem (aGFĀ no 30 līdz < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem. Taču, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, šiem pacientiem nav sagaidāma klīniski nozīmīga ritlecitiniba iedarbības pastiprināšanās. Dalībnieku aGFĀ un nieru darbības stāvokli klasificēja, izmantojot Uztura maiņas nieru slimību gadījumā (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD) formulu.

Pamatojoties uz iepriekš aprakstītajiem apsvērumiem, pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ritlecitiniba lietošana nav pētīta pacientiem ar terminālu nieru slimību (TNS) vai pacientiem ar nieru transplantātiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidēji smagiem (B klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem ritlecitiniba AUC_{24} palielinājās par 18,5%, salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību. Ritlecitinibs nav pētīts pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem. Taču, pamatojoties uz rezultātiem, kas iegūti pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, šiem pacientiem nav sagaidāma klīniski nozīmīga ritlecitiniba iedarbības pastiprināšanās. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ritlecitinibs nav pētīts pacientiem ar smagiem (C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Neklīniskajos toksicitātes pētījumos tika novērots samazināts limfocītu skaits un imūnās un asinsrades un limfocitopoēzes sistēmas orgānu un audu limfoīdā šūnainība, un tas bija saistīts ar ritlecitiniba farmakoloģiskajām īpašībām (JAK3/TEC inhibīcija).

Ilgstoša ritlecitiniba lietošana bīglu šķirnes suņiem izraisīja aksonu distrofijas rašanos, ja sistēmiskā iedarbība vismaz 7,4 reizes pārsniedza sagaidāmo iedarbību pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg dienā (pamatojoties uz nesaistītu AUC_{24}). Aksonu distrofija, iespējams, ir saistīta ar saistīšanos ar ārpusmērķa neironu proteīniem. Nav zināms, vai aksonu distrofija radās suņiem, ja sistēmiskā iedarbība bija mazāka. Ja sistēmiskā iedarbība 33 reizes pārsniedza sagaidāmo iedarbību pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg dienā (pamatojoties uz nesaistītu AUC_{24}), aksonu distrofija bija saistīta ar neiroloģisku dzirdes zudumu. Lai gan izrādījās, ka pēc ritlecitiniba devu lietošanas pārtraukšanas suņiem šī atrade izzūd, risku pacientiem ar ilgstošu dozēšanas shēmu nevar pilnīgi izslēgt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Genotoksicitāte

Ritlecitinibam nenovēroja mutagēnu iedarbību baktēriju mutagenitātes testā (Eimsa testā). Ritlecitinibs nav aneigēns vai klastogēns, lietojot devas, kas 130 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC, ņemot vērā *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testa rezultātus.

Kancerogenitāte

6 mēnešus ilgā pētījumā ar Tg.ras H2 pelēm, kurām ievadīja ritlecitinibu devās, kas 11 reizes

pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC, nenovēroja tumoroģenēzes pierādījumus. 2 gadus ilgā žurku kancerogenitātes pētījumā pēc ritlecitiniba ievadīšanas devās, kas 29 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC, biežāk novēroja labdabīgas timomas žurku mātītēm un labdabīgas folikulāras vairogdziedzera adenomas žurku tēviņiem. Šādas ritlecitiniba iedarbības gadījumā nevar izslēgt lielāku ļaundabīgu timomu sastopamību žurku mātītēm. Ar ritlecitinibu saistītas timomas vai folikulāras vairogdziedzera adenomas nenovēroja, lietojot devas, kas 6,3 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību

Ritlecitinibs neietekmēja žurku mātīšu fertilitāti, lietojot devas, kas 55 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC. Ietekmi uz žurku tēviņu fertilitāti novēroja (lielāka pirmsimplantācijas bojāeja, kā rezultātā bija mazāks implantācijas vietu skaits un atbilstoši mazāks metiena lielums zāles nesaņēmušām mātītēm, kuras sapāroja ar ritlecitinibu saņēmušiem tēviņiem), lietojot devas, kas 55 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC. Ietekmi uz tēviņu fertilitāti nenovēroja, lietojot devas, kas 14 reizes pārsniedz MRHD, pamatojoties uz nesaistītu AUC. Lietojot jebkādu devu, žurku fertilitātes pētījumā ietekmi uz spermatoģenēzi (spermatozoīdu skaits, spermatozoīdu veidošanās ātrums, kustīgums un morfoloģija) nenovēroja.

Embrija-augļa attīstības pētījumā ar grūsnām žurkām ritlecitiniba iekšķīga lietošana no gestācijas 6. līdz 17. dienai izraisīja augļa skeleta malformācijas un anomālijas un mazāku augļa ķermeņa masu, lietojot MRHD devas, kas vismaz 49 reizes pārsniedz nesaistītu AUC (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot MRHD devas, kas 16 reizes pārsniedz nesaistītu AUC, ietekmes uz embrija-augļa attīstību nebija.

Embrija-augļa attīstības pētījumā ar grūsnām trusenēm ritlecitiniba iekšķīga lietošana no gestācijas 7. līdz 19. dienai izraisīja mazāku vidējo augļa ķermeņa masu un lielāku iekšējo orgānu malformāciju, skeleta malformāciju un skeleta anomāliju sastopamību, lietojot MRHD devas, kas 55 reizes pārsniedz nesaistītu AUC (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot MRHD devas, kas 12 reizes pārsniedz nesaistītu AUC, ietekmes uz embrija-augļa attīstību nebija.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām ritlecitiniba iekšķīga lietošana no gestācijas 6. līdz laktācijas 20. dienai izraisīja toksisku ietekmi uz attīstību, kas ietvēra mazāku postnatālo dzīvildzi, mazāku pēcnācēja ķermeņa masu un sekundāru attīstības aizkavēšanos, lietojot MRHD devas, kas 41 reizi pārsniedz nesaistītu AUC (skatīt 4.3. apakšpunktu). Izaudzētām mātītēm F1 paaudzē bija mazāks vidējais dzelteno ķermeņu skaits, lietojot MRHD devas, kas 41 reizi pārsniedz nesaistītu AUC. Lietojot MRHD devas, kas 14 reizes pārsniedz nesaistītu AUC, ietekmes uz prenatālo un postnatālo attīstību nebija.

Juvenilu žurku toksicitātes pētījumā ritlecitiniba iekšķīga lietošana no 10. līdz 60. postnatālajai dienai (salīdzināma ar cilvēka vecumu no zīdaiņa līdz pusaudža vecumu) nebija saistīta ar ietekmi uz nervu vai skeleta sistēmu.

Laktācija

Pēc ritlecitiniba lietošanas žurkām laktācijas periodā ritlecitiniba koncentrācija pienā laika gaitā bija augstāka nekā plazmā, un noteiktā vidējā piena un plazmas AUC attiecība bija 2,2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cietās kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts
Krospovidons
Glicerīna dibehenāts

Cietās kapsulas apvalks

Hipromeloze (E464)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Briljantzilais FCF (E133)

Apdrukas tinte

Šellaka
Propilēnglikols
Koncentrēts amonjaka šķīdums
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Kālija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar silikagela desikantu un polipropilēna vāciņu, satur 28 cietās kapsulas.

OPA/Al/PVH/Al blisteri, kas satur 10 cietās kapsulas. Katrā iepakojumā ir 30 vai 90 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:
- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms ritlecitiniba ieviešanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir palielināt izpratni par zāļu drošuma apsvērumiem, īpaši saistībā ar infekcijām (tajā skaitā *herpes zoster*, nopietnām infekcijām un oportūnistiskām infekcijām), trombemboliskiem notikumiem, tajā skaitā dziļo vēnu trombozi, plaušu emboliju un artēriju trombozi, MACE, ļaundabīgiem audzējiem, neirotoksicitāti un toksisku ietekmi uz embriju/augli pēc iedarbības *in utero*.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā ritlecitinibs nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri, kā paredzams, parakstīs, izsniegs vai lietos ritlecitinibu, ir pieejams/nodrošināts tālāk minētais izglītojošais komplekts.

Izglītojošajiem materiāliem ārstiem ir jāietver tālāk norādītais.

- Zāļu apraksts.
- Lietošanas instrukcija.
- Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistam.
- Pacienta kartīte (PK).

Rokasgrāmatā veselības aprūpes speciālistam jāietver tālāk norādītie pamatelementi.

- Norāde veselības aprūpes speciālistiem (VAS), ka jāinformē pacienti par pacienta kartītes nozīmīgumu.
- *Iespējamais infekciju attīstīšanās risks (tajā skaitā herpes zoster un nopietnas infekcijas vai oportūnistiskas infekcijas)*
    - Informācija, ka Litfulo nedrīkst lietot pacientiem ar aktīvu, nopietnu infekciju.
    - Informācija par infekciju attīstīšanās risku ārstēšanas ar Litfulo laikā.
    - Ieteikums, ka izrakstot ritlecitinibu, jāņem vērā infekciju riska faktori, tajā skaitā gados vecāki cilvēki un cukura diabēts.
    - Sīkāka informācija par infekciju attīstīšanās riska samazināšanu, veicot specifiskus klīniskos pasākumus (kādi laboratoriskie izmeklējumi jāveic pirms Litfulo lietošanas uzsākšanas, TB skrīnings un vīrusu hepatīta skrīnings, kā arī Litfulo lietošanas īslaicīga pārtraukšana, līdz infekcija tiek kontrolēta, ja nenovēro atbildes reakciju pēc infekcijas atbilstošas terapijas).
    - Informācija par to, ka ārstēšanas laikā vai tieši pirms tās jāizvairās no dzīvu, novājinātu vakcīnu lietošanas, norādot dzīvu, novājinātu vakcīnu piemērus.
- *Iespējamais trombembolisku notikumu attīstīšanās risks, tajā skaitā dziļo vēnu tromboze, plaušu embolija un artēriju tromboze*
    - Informācija par to, ka pētījumos ar Litfulo ir novēroti venozas un arteriālas trombembolijas notikumi, tajā skaitā MACE.
    - Sīkāka informācija par iespējamā riska samazināšanu: jāievēro piesardzība, lietojot Litfulo pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem. Ja ir aizdomas, ka pacientam ir trombembolisks notikums, ieteicams pārtraukt Litfulo lietošanu un nekavējoties jāveic atkārtota novērtēšana. Pirms uzsākt pacientu ārstēšanu ar Litfulo, jāapsver ārstēšanas riski un ieguvumi.
- *Ļaundabīga audzēja attīstīšanās risks*
    - Informācija par to, ka Litfulo pētījumos novēroti ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā nemelanomas ādas vēzis.
    - Sīkāka informācija par iespējamā riska samazināšanu, veicot specifiskus klīniskos pasākumus (ka jāapsver ārstēšanas ar Litfulo riski un ieguvumi, pirms uzsākt lietošanu pacientiem ar zināmu ļaundabīgu audzēju vai apsverot turpināt ārstēšanu ar Litfulo pacientiem, kuriem attīstās ļaundabīgs audzējs, kā arī ieteikums periodiski veikt ādas izmeklējumus pacientiem, kuriem ir paaugstināts ādas vēža rašanās risks).
- *Neirotoksicitātes attīstīšanās risks*
    - Informācija par to, ka pastāvīgas toksicitātes pētījumos ar dzinējsuņiem novērota ar ritlecitinibu saistīta aksonu distrofija, ja sistēmiskas devas un iedarbības ilgums vismaz 7,4 reizes pārsniedza paredzamo iedarbību pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg dienā. Ja sistēmiskas devas un iedarbības ilgums 33 reizes pārsniedza paredzamo iedarbību pacientiem, kurus ārstēja ar 50 mg dienā, aksonu distrofija bija saistīta ar neiroloģisku dzirdes zudumu. Lai gan izrādījās, ka pēc ritlecitiniba devu lietošanas pārtraukšanas suņiem šīs atrades izzūd, risku pacientiem ar ilgstošu dozēšanas režīmu nevar pilnībā izslēgt. Pieejamie klīniskie dati neliecina par ietekmi uz neiroloģiskiem vai audioloģiskiem iznākumiem.
    - Sīkāka informācija par neirotoksicitātes riska samazināšanu: ja rodas neizskaidrojami neiroloģiski simptomi, ārstēšana ar Litfulo jāpārtrauc.

- *Iespējama toksiska ietekme uz embrija-augļa attīstību pēc iedarbības in utero*
    - Informācija par to, ka dati par Litfulo lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.
    - Sīkāka informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz šādiem aspektiem: Litfulo ir kontrindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc Litfulo lietošanas pārtraukšanas, kā arī pacientēm jāiesaka nekavējoties informēt VAS, ja ir aizdomas par grūtniecību, vai ja grūtniecība ir apstiprināta.

Informācijas komplektam pacientiem ir jāietver tālāk norādītais.

- Lietošanas instrukcija.
- Pacienta kartīte.

- **Pacienta kartītē** ir jāietver tālāk norādītā galvenā informācija.
    - Informācija par Litfulo (t.i., kas tas ir un kādam nolūkam tas tiek lietots).
    - Litfulo parakstītāja kontaktinformācija.
    - Informācija par to, ka pacientam vienmēr jānēsā sev līdzi pacienta kartīte, un norādījumi par tās uzrādīšanu aprūpē iesaistītajiem VAS (t.i., ārstiem, kas nav parakstījuši Litfulo, neatliekamās palīdzības VAS utt.).
    - Infekciju pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc medicīniskās palīdzības pie VAS:
        - Ieteikumi pacientiem un to aprūpē iesaistītajiem VAS par dzīvo vakcīnu risku, ja tās ievada tieši pirms ārstēšanas ar Litfulo un tās laikā, norādot dzīvu vakcīnu piemērus.
    - Atgādinājums par vēža rašanās risku. Attiecībā uz ādas vēzi – atgādinājums, ka jāpaziņo ārstam, ja uz ādas pamanīts kāds jauns veidojums.
    - Trombembolisku notikumu, tajā skaitā asins recekļu vēnās (dziļo vēnu trombozes) vai plaušās (plaušu embolijas) un asins recekļu artērijās (artēriju trombozes), sirdī (miokarda infarkts), smadzenēs (insults) vai acīs (nopietns redzes zudums vienā acī) pazīmju/simptomu apraksts, kas pacientam jāzina, lai vērstos pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības pie VAS.
    - Informācija par to, ka ārstēšana ar Litfulo jāpārtrauc, ja rodas neizskaidrojami neiroloģiski simptomi.
    - Informācija par to, ka dati par Litfulo lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.
    - Informācija par to, kā samazināt iedarbības risku grūtniecības laikā sievietēm reproduktīvā vecumā, pamatojoties uz šādiem aspektiem:
        - Litfulo ir kontrindicēts grūtniecības laikā, sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas laikā un 1 mēnesi pēc Litfulo lietošanas pārtraukšanas, kā arī pacientēm jāiesaka nekavējoties informēt VAS, ja ir aizdomas par grūtniecību vai ja grūtniecība ir apstiprināta.
            - Atgādinājums par kontracepcijas lietošanu, jo Litfulo grūtniecības laikā ir kontrindicēts, un par to, ka jāinformē savi VAS, ja Litfulo lietošanas laikā iestājas grūtniecība.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE BLISTERA IEPAKOJUMAM 50 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Litfulo 50 mg cietās kapsulas
ritlecitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur ritlecitiniba tosilātu, kas atbilst 50 mg ritlecitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 cietās kapsulas
90 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/23/1755/002 30 cietās kapsulas
EU/1/23/1755/003 90 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Litfulo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS 50 MG

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Litfulo 50 mg cietās kapsulas
ritlecitinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur ritlecitiniba tosilātu, kas atbilst 50 mg ritlecitiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Nesadaliet, nesasmalciniet un nekošļājiet.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1755/001 28 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Litfulo 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERA IEPAKOJUMI 50 MG KAPSULĀM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Litfulo 50 mg cietās kapsulas
ritlecitinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pfizer Europe MA EEIG (kā RA īpašnieka logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Litfulo 50 mg cietās kapsulas
ritlecitinib

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Papildus šai lietošanas instrukcijai ārsts Jums izsniegs arī pacienta kartīti ar svarīgu drošuma informāciju, kas Jums jāzina. Nēsājiet šo pacienta kartīti sev līdzi.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Litfulo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Litfulo lietošanas
3. Kā lietot Litfulo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Litfulo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Litfulo un kādam nolūkam to lieto

Litfulo satur aktīvo vielu ritlecitinibu. To lieto, lai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ārstētu smagu plankumaino plikgalvību. Plankumainā plikgalvība ir slimība, kuras gadījumā organisma imūnā sistēma uzbrūk matu folikuliem, izraisot iekaisumu, kas rada matu izkrišanu no galvas matainās daļas, sejas un/vai citām ķermeņa daļām.

Litfulo darbojas, samazinot enzīmu, ko sauc par JAK3 un TEC kināzēm, aktivitāti un kas ir saistīti ar iekaisumu matu folikulā. Tas samazina iekaisumu, izraisot matu ataugšanu pacientiem, kuriem ir plankumainā plikgalvība.

2. Kas Jums jāzina pirms Litfulo lietošanas

Nelietojiet Litfulo šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret ritlecitinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums pašlaik ir nopietna infekcija, tajā skaitā tuberkuloze;
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi;
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti (skatīt punktu "Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un fertilitāte").

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms ārstēšanas ar Litfulo un tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums:
- ir infekcija (iespējamās pazīmes var būt drudzis, svīšana, drebuļi, sāpes muskuļos, klepus, elpas trūkums, asins gļotās, ķermeņa masas zudums, caureja, sāpes vēderā, dedzināšana urinējot, biežāka urinēšana nekā parasti, izteikta noguruma sajūta). Litfulo var mazināt organisma spēju

cīnīties pret infekcijām un tādējādi saasināt infekciju vai palielināt jaunas infekcijas rašānās varbūtību;
- ir cukura diabēts vai esat vecāks par 65 gadiem, Jums var būt paaugstināts infekciju risks;
- ir vai ir bijusi tuberkuloze, vai ja esat bijis ciešā kontaktā ar tuberkulozes slimnieku, vai ja Jūs dzīvojat vai ceļojat reģionos, kur tuberkuloze ir ļoti bieži sastopama. Pirms ārstēšanas ar Litfulo ārsts pārbaudīs, vai neslimojat ar tuberkulozi, un ārstēšanas laikā pārbaudes var atkārtot;
- ir bijusi herpes vīrusa infekcija (piemēram, vējbakas vai jostas roze), jo Litfulo lietošana var izraisīt atkārtotu infekcijas uzliesmojumu. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšiem, jo tas var liecināt par jostas rozi;
- jebkad ir bijis B hepatīts vai C hepatīts. Pirms ārstēšanas ar Litfulo ārsts pārbaudīs, vai neslimojat ar hepatītu, un ārstēšanas laikā pārbaudes var atkārtot;
- ir vēzis vai ir bijis vēzis, jo nav skaidri zināms, vai Litfulo paaugstina vēža rašanās risku; ārsts ar Jums apspriedīs, vai ārstēšana ar šīm zālēm ir piemērota un vai pārbaudes, tajā skaitā regulāras ādas pārbaudes, būs nepieciešamas ārstēšanas laikā;
- ir bijuši asins recekļi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija). Pastāstiet ārstam, ja kājās rodas sāpīgs pietūkums, ja Jums ir sāpes krūškurvī vai elpas trūkums, jo tas var liecināt par asins recekļiem vēnās;
- ir asins recekļi acs artērijā (tīklenes artērijas oklūzija) vai sirds artērijā (sirds infarkts). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas akūtas redzes izmaiņas (neskaidra redze, daļējs vai pilnīgs redzes zudums), sāpes krūškurvī, elpas trūkums, jo šīs izmaiņas var būt pazīme tam, ka artērijās ir asins recekļi;
- nesen ir veikta vakcinācija (imunizācija) vai ja to plānojat – Litfulo lietošanas laikā vakcinācija ar noteiktām vakcīnām (dzīvām vakcīnām) nav ieteicama. Pirms ārstēšanas ar Litfulo konsultējieties ar ārstu, lai noskaidrotu, vai vakcinācija Jums veikta atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām un vai Jums ir nepieciešama papildu vakcinācija, tajā skaitā vakcinācija pret jostas rozi;
- ir neizskaidrojami simptomi, ko Litfulo lietošanas laikā izraisa nervu sistēmas traucējumi. Ārsts ar Jums apspriedīs, vai ārstēšana jāizbeidz.

Papildu kontroles analīzes

Pirms ārstēšanas ar Litfulo un aptuveni 4 nedēļas pēc tās uzsākšanas ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums nav mazs balto asins šūnu skaits vai trombocītu skaits, un, ja nepieciešams, var pielāgot ārstēšanu.

Bērni
Šīs zāles nav apstiprinātas lietošanai bērniem vecumā līdz 12 gadiem, jo Litfulo drošums un ārstēšanas ieguvums šajā vecuma grupā nav pierādīti.

Citas zāles un Litfulo
Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Litfulo lietošanas īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādu no šīm zālēm, lai ārstētu:
- trauksmi vai miega traucējumus (piemēram, midazolāmu);
- sirds ritma traucējumus (piemēram, hinidīnu);
- podagru (piemēram, kolhicīnu);
- transplantēta orgāna atgrūšanu (piemēram, ciklosporīnu, everolimu, takrolimu un sirolimu);
- migrēnu (piemēram, dihidroergotamīnu un ergotamīnu);
- šizofrēniju un hronisku psihozi (piemēram, pimozīdu);
- astmu (piemēram, teofilīnu);
- muskuļu spazmas (piemēram, tizanidīnu);
- idiopātisko plaušu fibrozi (piemēram, pirfenidonu).

Litfulo var palielināt šo zāļu daudzumu asinīs.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, vai Jūs neesat pārliecināts, pirms Litfulo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija sievietēm

Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode Litfulo lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc zāļu pēdējās devas lietošanas. Ārsts var Jums ieteikt piemērotas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Nelietojiet Litfulo, ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Šīs zāles var kaitēt mazuļa attīstībai. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka ārstēšanas laikā varētu būt iestājusies grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nelietojiet Litfulo bērna barošanas ar krūti laikā, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā un vai ietekmē ar krūti barotus bērnus. Jums ar ārstu jāizlemj, vai barosiet bērnu ar krūti vai lietosiet šīs zāles.

Fertilitāte

Nav zināms, vai Litfulo samazina fertilitāti sievietēm vai vīriešiem reproduktīvā vecumā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Litfulo neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Litfulo satur laktozi
Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Litfulo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 50 mg iekšķīgi vienu reizi dienā.

Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni. Pirms norīšanas kapsulu nedrīkst atvērt, sasmalcināt vai sakošļāt, jo tas var izmainīt zāļu daudzumu, kas nokļūst organismā.

Kapsulu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja esat lietojis Litfulo vairāk nekā noteikts
Ja esat lietojis Litfulo vairāk nekā noteikts, sazinieties ar ārstu. Jums var rasties dažas no 4. punktā aprakstītajām blakusparādībām.

Ja esat aizmirsis lietot Litfulo
- Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties, ja vien līdz nākamās devas lietošanas reizei nav atlicis mazāk par 8 stundām.
- Ja līdz nākamās devas lietošanas reizei ir atlicis mazāk par 8 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu, kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto kapsulu.

Ja pārtraucat lietot Litfulo
Nepārtrauciet Litfulo lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums uz neilgu laiku (ne ilgāk par 6 nedēļām) ir jāpārtrauc Litfulo lietošana, galvas matainās daļas matu izkrišanas risks ir zems.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu un meklējiet medicīnisku palīdzību, ja novērojat šādas blakusparādības:
- jostas roze (*herpes zoster*), sāpīgi izsitumi uz ādas ar pūslīšu veidošanos ar drudzi vai bez tā;
- nātrene (urtikārija), niezoši izsitumi uz ādas.

Citas blakusparādības

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)
- Deguna, rīkles vai balsenes infekcijas.
- Caureja.
- Reibonis.
- Akne.
- Izsitumi (izņemot nātreni un jostas rozi).
- Matu folikulu iekaisums (pietūkums), kas var niezēt vai būt sāpīgs (folikulīts).
- Enzīma kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, ko apliecina asins analīzes (kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)
- Mazs trombocītu skaits, ko apliecina asins analīzes (samazināts trombocītu skaits).
- Mazs balto asins šūnu skaits, ko apliecina asins analīzes (samazināts limfocītu skaits).
- Aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asinīs (ALAT un ASAT).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Litfulo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes, pudeles vai blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Litfulo satur

- Aktīvā viela ir ritlecitinibs.
  Katra cietā kapsula satur ritlecitiniba tosilātu, kas atbilst 50 mg ritlecitiniba.

- Citas sastāvdaļas ir:
  cietās kapsulas saturs: mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, krospovidons, glicerīna dibehenāts (skatīt 2. punktu "Litfulo satur laktozes monohidrātu");
  cietās kapsulas apvalks: hipromeloze (E464), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), briljantzilais FCF (E133);
  apdrukas tinte: šellaka, propilēnglikols, koncentrēts amonjaka šķīdums, melnais dzelzs oksīds (E172), kālija hidroksīds.

Litfulo ārējais izskats un iepakojums

Litfulo 50 mg - necaurspīdīgas cietās kapsulas ar dzeltenu korpusu un zilu vāciņu, aptuveni 16 mm garas un 6 mm platas; uz korpusa ir uzraksts "RCB 50", un uz vāciņa ir uzraksts "Pfizer" melnā krāsā.

50 mg cietās kapsulas tiek piegādātas augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelēs ar polipropilēna vāciņu, kas satur 28 cietās kapsulas, vai OPA/Al/PVH/Al blisteros, kas satur 30 vai 90 cietās kapsulas. Pudelē ir silikagela desikants, lai kapsulas uzturētu sausas. Nenorīt silikagela desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.