

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Litfulo 50 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha ritlecitinib tosylate ekwivalenti għal 50 mg ritlecitinib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 21.27 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

(Kapsula) Kapsula iebsa

Kapsuli ibsin opaki, b'parti prinċipali ta' lewn isfar u għatu blu, twal madwar 16 mm u wesgħin 6 mm, b'"RCB 50" stampat fuq il-parti prinċipali u b'"Pfizer" stampat fuq l-għatu bl-iswed.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Litfulo huwa indikat għat-trattament ta' alopeċja areata severa f'adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi ssorveljat minn professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' alopeċja areata.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 50 mg darba kuljum.

Il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament għandu jiġi evalwat mill-ġdid f'intervalli regolari fuq bażi individwali.

Għal pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 36 ġimgħa, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tat-trattament.

Tabella 1. Gwida għall-miżuri tal-laboratorju u l-monitoraġġ

Miżuri tal-laboratorju	Gwida għall-monitoraġġ	Azzjoni
L-għadd tal-plejtlits	Qabel ma jinbeda t-trattament, 4 ġimgħat wara li jinbeda, u minn dakinhar 'il quddiem skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent.	It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-għadd tal-plejtlits ikun $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Limfoċiti		It-trattament għandu jiġi interrott jekk l-ALC ikun $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ u jista' jerga' jinbeda ladarba l-ALC jerga' lura għal livell oghla minn dan il-valur.

Taqsis: ALC = l-għadd assolut tal-limfoċiti

Bidu tat-trattament

It-trattament b'ritlecitinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'għadd assolut tal-limfoċiti (ALC, *absolute lymphocyte count*) $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ jew għadd tal-plejtlits $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (ara sezzjoni 4.4).

Interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament

Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew infezzjoni opportunistika, ritlecitinib għandu jiġi interrott sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata (ara sezzjoni 4.4).

Jistgħu jkunu meħtieġa l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament biex jiġu mmanigġjati anormalitajiet ematoloġiċi kif deskritt fit-Tabella 1.

Jekk tkun meħtieġa interruzzjoni tat-trattament, ir-riskju ta' telf sinifikanti tax-xagħar li reġa kiber fil-qorriegħa wara interruzzjoni temporanja ta' inqas minn 6 ġimgħat fit-trattament, huwa baxx.

Doži maqbużin

Jekk tintesa doża, il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir biex jiehdu d-doża malajr kemm jista' jkun sakemm ma jkunx fadal inqas minn 8 sigħat għad-doża li jmiss, li f'dan il-każ, il-pazjent m'għandux jiehdu d-doża maqbuża. Wara dan, id-dożaġġ għandu jitkompla fil-hin skedat tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif, moderat jew sever (ara sezzjoni 5.2).

Ritlecitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) jew f'pazjenti bi trapjanti tal-kliwi u għalhekk mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh A) jew moderat (Child Pugh B) (ara sezzjoni 5.2). Ritlecitinib huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena. Hemm *data* limitata f'pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal adolexxenti li jkollhom minn 12 sa < 18 -il sena.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Litfulo fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għandhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Litfulo għandu jittiehed darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ u m'għandhomx jitfarrku, jinqasnu jew jintmagħdu minhabba li dawn il-metodi ta' għoti ma ġewx studjati fil-provi kliniċi.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjonijiet serji attivi, inkluż tuberkułożi (TB, *tuberculosis*) (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.2).
- Tqala u treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Infezzjonijiet serji

Ġew irrappurtati infezzjonijiet serji f'pazjenti li kienu qed jiriċievu ritlecitinib. L-aktar infezzjonijiet serji frekwenti kienu appendiċite, infezzjoni tal-COVID-19 (inkluża pnemonja), u sepsis. It-trattament b'ritlecitinib m'għandux jinbeda f'pazjenti b'infezzjoni attiva u serja (ara sezzjoni 4.3).

Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati f'pazjenti:

- b'infezzjoni kronika jew rikorrenti
- li ġew esposti għat-tuberkułożi (TB)
- bi storja medika ta' infezzjoni serja jew infezzjoni opportunistika
- li għexu jew ivvjaġġaw f'żoni fejn hemm TB endemika jew mikosi, jew
- b'kundizzjonijiet sottostanti li jistgħu jippredisponuhom għal infezzjoni

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-iżvilupp ta' sinjali u sintomi ta' infezzjoni waqt u wara t-trattament b'ritlecitinib. It-trattament għandu jiġi interrott jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew opportunistika. Pazjent li jiżviluppa infezzjoni ġdida waqt it-trattament b'ritlecitinib għandu jsirulu testijiet dijanjostiċi fil-pront u kompluti li huma xierqa għal pazjent immunokompromess, għandha tinbeda terapija antimikrobika xierqa, u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Jekk jitwaqqaf għal xi żmien, ritlecitinib jista' jerga' jinbeda ladarba l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

Peress li b'mod ġenerali hemm inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u fil-popolazzjoni diabetika, għandha tingħata attenzjoni meta jiġu ttrattati l-anzjani u l-pazjenti bid-dijabete, u tingħata attenzjoni partikolari fir-rigward tal-okkorrenza ta' infezzjonijiet.

Tuberkułożi

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għat-TB qabel ma jibdew it-terapija b'ritlecitinib. Ritlecitinib m'għandux jingħata lil pazjenti b'TB attiva (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti b'dijanjożi ġdida ta' TB moħbija jew TB moħbija li ma ġietx ittrattata fil-passat, it-terapija kontra t-TB għandha tinbeda qabel ma tinbeda t-terapija b'ritlecitinib. F'pazjenti b'test negattiv għal TB moħbija, it-terapija kontra t-TB xorta għandha tiġi kkunsidrata qabel ma jinbeda t-trattament b'ritlecitinib f'dawk b'riskju għoli u għandu jiġi kkunsidrat l-ittestjar f'pazjenti b'riskju għoli għat-TB waqt it-trattament b'ritlecitinib.

Riattivazzjoni virali

Ġew irrappurtati riattivazzjonijiet virali, inklużi każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-herpes (eż., herpes zoster) (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjent jiżviluppa herpes zoster, jista' jiġi kkunsidrat it-twaqqif temporanju tat-trattament sakemm jgħaddi l-episodju.

Għandu jsir ittestjar għal epatite virali skont il-linji gwida kliniċi qabel ma tinbeda t-terapija b'ritlecitinib. Pazjenti b'evidenza ta' infezzjoni ta' epatite B jew C ġew esklużi mill-istudji b'ritlecitinib. Huwa rakkomandat li waqt it-trattament b'ritlecitinib isir monitoraġġ skont il-linji gwida kliniċi, għal riattivazzjoni tal-epatite virali. Jekk ikun hemm evidenza ta' riattivazzjoni, għandu jiġi kkonsultat speċjalista tal-fwied.

Tumuri malinni (inkluż kanċer tal-ġilda li mhux melanoma)

Tumuri malinni, inkluż kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (NMSC, *non-melanoma skin cancer*) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritlecitinib.

Mhux magħruf jekk l-inibizzjoni selettiva ta' JAK3 tistax tkun assoċjata ma' reazzjonijiet avversi ta' inibizzjoni ta' Janus Kinase (JAK) li prinċipalment tinvolvi lil JAK1 u JAK2. Fi studju kbir ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) fejn is-sustanza attiva ġiet imqabbla ma' kontroll u l-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'pazjenti b'artrite reumatika (RA, *rheumatoid arthritis*) bl-eż. ta' 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur wieħed ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali, kienet osservata rata oghla ta' tumuri malinni, b'mod partikolari ta' kanċer tal-pulmun, limfoma u NMSC, b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri tal-fattur ta' nekrozi tat-tumur (TNF, *tumour necrosis factor*).

Hemm *data* klinika limitata disponibbli biex tiġi evalwata r-relazzjoni potenzjali bejn l-esponiment għal ritlecitinib u l-iżvilupp ta' tumuri malinni. L-evalwazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul għadhom għaddejjin. Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'ritlecitinib għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda jew titkompla t-terapija f'pazjenti li jkun magħruf li għandhom tumur malinn hliet għal NMSC jew kanċer ċervikali li ġew ittrattati b'suċċess.

Hu rakkomandat li jsir eżami perijodiku tal-ġilda għall-pazjenti b'riskju oghla ta' kanċer tal-ġilda.

Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*), trombozi fil-vini profondi (DVT, *deep venous thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE, *pulmonary embolism*)

Ġew irrappurtati avvenimenti ta' tromboemboliżmu fil-vini u tromboemboliżmu arterjali, inklużi MACE, f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritlecitinib.

Mhux magħruf jekk l-inibizzjoni selettiva ta' JAK3 tistax tkun assoċjata ma' reazzjonijiet avversi ta' inibizzjoni ta' JAK li prinċipalment tinvolvi lil JAK1 u JAK2. Fi studju kbir randomised ikkontrollat b'mod attiv ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'RA ta' 50 sena jew aktar b'mill-inqas fattur wieħed ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali, rata oghla ta' MACE, definita b'hala mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku mhux fatali u puplesija mhux fatali, u rata oghla dipendenti fuq id-doża ta' tromboemboliżmu fil-vini inklużi DVT u PE kienu osservati b'tofacitinib meta mqabbla ma' inibituri ta' TNF.

L-evalwazzjonijiet tas-sigurtà fit-tul għal ritlecitinib għadhom għaddejjin. Ritlecitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'fatturi magħrufa ta' riskju għal tromboemboliżmu. F'pazjenti b'avveniment tromboemboliku suspettat, huma rakkomandati t-twaqqif ta' ritlecitinib u valutazzjoni mill-ġdid fil-pront. Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'ritlecitinib għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma tinbeda t-terapija fil-pazjenti.

Avvenimenti newroloġiċi

Distrofija assonali relatata ma' ritlecitinib ġiet osservata fi studji dwar it-tossicità kronika fi klieb Beagle (ara sezzjoni 5.3). It-trattament b'ritlecitinib għandu jitwaqqaf f'każ li jsejtni sintomi

newroloġiċi mhux spjegati.

Anormalitajiet ematoloġiċi

It-trattament b'ritlecitinib kien assoċjat ma' tnaqqis fil-limfoċiti u l-plejtlits (ara sezzjoni 4.8). Qabel ma jinbada t-trattament b'ritlecitinib, għandu jsir l-ALC u l-għadd tal-plejtlits. It-trattament b'ritlecitinib m'għandux jinbada f'pazjenti b'ALC $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ jew għadd tal-plejtlits $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Wara li jinbada t-trattament b'ritlecitinib, huma rakkomandati l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament abbażi ta' anormalitajiet fl-ALC u fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjoni 4.2). Huwa rakkomandat li jittiehed l-ALC u l-għadd tal-plejtlits 4 gimgħat wara li tinbada t-terapija b'ritlecitinib, u minn hemm 'il quddiem skont l-immaniġġjar ta' rutina tal-pazjent.

Tilqim

M'hemmx *data* disponibbli dwar ir-rispons għat-tilqim f'pazjenti li qed jirċievu ritlecitinib. L-użu ta' vaċċini hajjin attenwati għandu jiġi evitat waqt u immedjatament qabel it-trattament b'ritlecitinib. Qabel ma jinbada ritlecitinib, huwa rakkomandat li l-pazjenti jingħataw it-tilqim kollu meħtieġ, inkluż it-tilqim profilattiku kontra herpes zoster, skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim.

Anzjani

Hemm *data* limitata f'pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena. L-età dehret li kienet fattur ta' riskju għal ALC aktar baxx f'pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Potenzjal li prodotti mediċinali ohra jaffettwaw il-farmakokinetika ta' ritlecitinib

L-għoti flimkien ma' doži multipli ta' 200 mg ta' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, zied iż-żona taħt il-kurva (AUC, *area under curve*)_{inf} ta' ritlecitinib b'madwar 15%. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament sinifikanti u, għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta ritlecitinib jingħata flimkien ma' inibituri ta' CYP3A.

L-għoti flimkien ma' doži multipli ta' 600 mg ta' rifampicin, induttur qawwi tal-enzimi CYP, naqqas l-AUC_{inf} ta' ritlecitinib b'madwar 44%. Dan mhuwiex ikkunsidrat klinikament sinifikanti u, għalhekk, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża meta ritlecitinib jingħata flimkien ma' induttori tal-enzimi CYP.

Potenzjal li ritlecitinib jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohra

Doži multipli ta' 200 mg darba kuljum ta' ritlecitinib ziedu l-AUC_{inf} u s-C_{max} ta' midazolam, substrat ta' CYP3A4, b'madwar 2.7 darbiet u 1.8 darbiet, rispettivament. Ritlecitinib huwa inibitur moderat ta' CYP3A; għandha tintuża kawtela jekk ritlecitinib jintuża fl-istess hin ma' substrati ta' CYP3A (eż., quinidine, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, pimozone) fejn bidliet moderati fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji. Għandhom jiġu kkunsidrati r-rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża għas-substrati ta' CYP3A (eż., colchicine, everolimus, tacrolimus, sirolimus).

Doži multipli ta' 200 mg darba kuljum ta' ritlecitinib ziedu l-AUC_{inf} u s-C_{max} tal-kafeina, substrat ta' CYP1A2, b'madwar 2.7 darbiet u 1.1 darba, rispettivament. Ritlecitinib huwa inibitur moderat ta' CYP1A2; għandha tintuża kawtela jekk ritlecitinib jintuża fl-istess hin ma' substrati oħrajn ta' CYP1A2 (eż., tizanidine) fejn bidliet moderati fil-konċentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet

avversi serji. Għandhom jiġu kkunsidrati r-rakkomandazzjonijiet ta' aġġustament fid-doża għas-substrati ta' CYP1A2 (eż., theophylline, pirofenidone).

L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 400 mg ta' ritlecitinib żiedet l-AUC_{inf} ta' sumatriptan (substrat tat-trasportatur ta' katajns organiċi [OCT, *organic cation transporter*]¹) b'madwar 1.3 sa 1.5 darbiet meta mqabbel ma' doża ta' sumatriptan mogħti waħdu. Iż-żieda fl-esponiment ta' sumatriptan mhijiex ikkunsidrata klinikament rilevanti. Għandha tintuża kawtela fl-użu ta' ritlecitinib fl-istess ħin ma' substrati ta' OCT1 fejn bidliet żgħira fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal reazzjonijiet avversi serji.

Ritlecitinib ma pproduciex bidliet klinikament sinifikanti fl-esponimenti ta' kontraċettivi orali (eż., ethinyl estradiol jew levonorgestrel), substrati ta' CYP2B6 (eż. efavirenz), substrati ta' CYP2C (eż. tolbutamide), jew substrati tat-trasportaturi ta' enijns organiċi (OAT, *organic anion transporter*) P1B1, il-proteina reżistenti tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistant protein*), u OAT3 (eż., rosuvastatin).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Ritlecitinib mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw miżuri kontraċettivi. Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw miżuri kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża ta' Litfulo.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' ritlecitinib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ritlecitinib kellu effett teratoġeniku fil-firien u l-fniek f'doži għoljin (ara sezzjoni 5.3). Litfulo huwa kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Treddigh

Data farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ritlecitinib fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Litfulo huwa kontraindikata waqt it-treddigh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

L-effett ta' ritlecitinib fuq il-fertilità fil-bniedem ma ġiex evalwat. Ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien f'esponimenti klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Litfulo m'għandu l-ebda effett jew fitt li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma dijarea (9.2%), akne (6.2%), infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (6.2%), urtikarja (4.6%), raxx (3.8%), follikulite (3.1%), u sturdament (2.3%).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Total ta' 1 630 pazjent ġew ittrattati b' ritlecitinib jirrappreżentaw esponiment għal 3751 sena ta' pazjent. Ġew integrati tliet studji kkontrollati bil-plaċebo (130 parteċipant fuq 50 mg darba kuljum u 213-il pazjent fuq plaċebo) biex jevalwaw is-sigurtà ta' ritlecitinib meta mqabbla mal-plaċebo għal perjodu ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa wara li nbeda t-trattament.

F' Tabella 2 hemm elenkati r-reazzjonijiet avversi kollha osservati fl-istudji dwar alopeċja areata kkontrollati bil-plaċebo ppreżentati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza, bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$). F' kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Herpes zoster Infjammazzjoni ta' follikulu ta' xagħra Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Akne Urtikarja Raxx	
Investigazzjonijiet	Żieda ta' creatine phosphokinase fid-demmm	Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti Żieda f' alanine aminotransferase għal $> 3 \times \text{ULN}^a$ Żieda f' aspartate aminotransferase għal $> 3 \times \text{ULN}^a$

a. Tinkludi bidliet misjuba waqt il-monitoraġġ bit-testijiet tal-laboratorju

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, ġew irrappurtati infezzjonijiet ġenerali f' 31% tal-pazjenti (80.35 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati bi plaċebo u 33% tal-pazjenti (74.53 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b' ritlecitinib 50 mg. Fi studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, ġew irrappurtati infezzjonijiet ġenerali f' 51% tal-pazjenti (89.32 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b' ritlecitinib 50 mg jew aktar.

Fost il-pazjenti kollha ttrattati b' ritlecitinib fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul u studju dwar il-vitiligo, infezzjonijiet ġenerali ġew irrappurtati f' 56.3% tal-pazjenti (45.3 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b' ritlecitinib 50 mg jew aktar. Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, il-perċentwal ta' pazjenti li rrappurtaw reazzjoni avversa relatata mal-infezzjoni tal-herpes zoster kien 1.5% fil-grupp ta' ritlecitinib 50 mg meta mqabbel ma' 0 fil-plaċebo. L-avvenimenti kollha tal-herpes zoster ma kinux serji; pazjent wiehed li rċieva ritlecitinib 200/50 mg (200 mg darba kuljum għal 4 ġimgħat segwiti b' 50 mg darba kuljum) esperjenza avveniment ta' infezzjoni mill-virus varicella zoster li lahqet il-kriterji ta' infezzjoni opportunistika (herpes zoster multi-dermatomali). Fi studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, 2.3% tal-pazjenti (2.61 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b' ritlecitinib 50 mg jew aktar irrappurtaw herpes zoster. Fost il-pazjenti kollha ttrattati b' ritlecitinib fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul

u studju fil-vitiligo, ir-rata ta' herpes zoster kienet 1.05 għal kull 100 sena ta' pazjent f'pazjenti ttrattati b'ritlecitinib 50 mg jew aktar.

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, ma kienet irrappurtata l-ebda infezzjoni serja f'pazjenti ttrattati bi plaċebo jew ritlecitinib 50 mg. Il-proporzjon u r-rata ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ttrattati b'ritlecitinib 200/50 mg kienu 0.9% (2.66 għal kull 100 sena ta' pazjent). Fi studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, infezzjonijiet serji kienu rrappurtati f'0.8% tal-pazjenti (0.86 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b'ritlecitinib 50 mg jew aktar. Fost il-pazjenti kollha ttrattati b'ritlecitinib fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul u studju fil-vitiligo, il-proporzjon u r-rata ta' infezzjoni serja f'ritlecitinib 50 mg jew aktar kienu 1.3% (0.57 għal kull 100 sena ta' pazjent).

Infezzjonijiet opportunistiċi

Infezzjonijiet opportunistiċi ta' herpes zoster multi-dermatomali kienu rrappurtati f'pazjent wieħed (0.50 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattat b'ritlecitinib 200/50 mg fl-istudji kkontrollati bi plaċebo, fl-ebda pazjent fl-istudju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, u f'4 pazjenti (0.12 għal kull 100 sena ta' pazjent) ittrattati b'ritlecitinib 50 mg jew aktar fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul u studju fil-vitiligo. Każijiet ta' herpes zoster opportunistiku kienu ta' severità ħafifa jew moderata.

Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, u studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, it-trattament b'ritlecitinib kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti. Effetti massimi fuq il-limfoċiti ġew osservati fi żmien 4 ġimgħat, u wara dan l-għadd tal-limfoċiti baqa' stabbli f'livell aktar baxx b'terapija kontinwa. Fost il-pazjenti kollha ttrattati b'ritlecitinib fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul u studju fil-vitiligo, ALC ikkonfermat ta' $< 0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ seħħ fi 3 parteċipanti (0.2%) ittrattati b'ritlecitinib 50 mg.

Tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, u studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, it-trattament b'ritlecitinib kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits. Ġew osservati effetti massimi fuq il-plejtlits fi żmien 4 ġimgħat, u wara dan, l-għadd tal-plejtlits baqa' stabbli f'livell aktar baxx b'terapija kontinwa. Fost il-pazjenti kollha ttrattati b'ritlecitinib fl-analiżi tas-sigurtà integrata, inkluż l-istudju fit-tul u studju fil-vitiligo, 2 pazjenti (0.1%) ittrattati b'ritlecitinib 50 mg jew aktar kellhom għadd ikkonfermat ta' plejtlits $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK)

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, avvenimenti ta' zieda fis-CPK fid-demmi kienu rrappurtati f'2 pazjenti (1.5%) ittrattati b'ritlecitinib 50 mg. Fi studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, ġew irrappurtati avvenimenti ta' zieda fis-CPK fid-demmi fi 3.8% tal-pazjenti ttrattati b'ritlecitinib 50 mg jew aktar. Żidiet fis-CPK ta' $>5x$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) kienu rrappurtati fi 2 (0.9%) mill-pazjenti ttrattati bi plaċebo u 5 (3.9%) mill-pazjenti ttrattati b'ritlecitinib 50 mg. Fi studju AA-I, b'tul ta' mhux aktar minn 48 ġimgħa, żidiet fis-CPK ta' $>5x$ ULN kienu rrappurtati f'6.6% tal-pazjenti ttrattati b'50 mg ritlecitinib jew aktar. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet kienu temporanji u l-ebda waħda ma wasslet għat-twaqqif.

Żieda fit-transaminases

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo, b'tul ta' mhux aktar minn 24 ġimgħa, ġew irrappurtati avvenimenti ta' żidiet fil-valuri ta' ALT u AST ($>3 \times \text{ULN}$) fi 3 pazjenti (0.9%) u f'2 pazjenti (0.6%) ttrattati b'ritlecitinib 50 mg jew oghla, rispettivament. Il-biċċa l-kbira taż-żidiet kienu temporanji, u l-ebda waħda ma wasslet għat-twaqqif.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 181 adolexxent (minn 12 sa < 18 -il sena) kienu rreġistrati fi studji ta' ritlecitinib f'alopecja areata.

Il-profil tas-sigurtà osservat fl-adolexxenti kien simili għal dak tal-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ritlecitinib ngħata fi studji kkontrollati bil-placebo sa doża orali waħda ta' mhux aktar minn 800 mg u doži orali multipli ta' 400 mg darba kuljum għal 14-il jum. Ma ġew identifikati l-ebda tossiċitajiet speċifiċi. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi mmonitorjat għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8). M'hemmx antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'ritlecitinib. It-trattament għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ.

Data farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) sa, u li tinkludi, doża orali waħda ta' 800 mg f'voluntiera adulti f'saħħithom tindika li aktar minn 90% tad-doża mogħtija hija mistennija li tiġi eliminata fi żmien 48 siegħa.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, Janus-associated kinase (JAK,), Kodiċi ATC: L04AF08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ritlecitinib jinibixxi b'mod irriversibbli u selettiv lil Janus kinase (JAK) 3 u t-tyrosine kinase espress fil-familja tal-karċinoma epatoċellulari (TEC, *tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma*) billi jimblokka s-sit tal-irbit ta' adenosine triphosphate (ATP, *adenosine triphosphate*). Fl-ambjent taċ-ċelluli, ritlecitinib jinibixxi b'mod speċifiku liċ-ċitokini γ -komuni (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 u IL-21) u s-sinjalazzjoni permezz tar-riċetturi tal-katina komuni- γ dipendenti minn JAK3. Barra minn hekk, ritlecitinib jinibixxi l-familja tat-TEC tal-kinases, li jirriżulta f'attività ċitolitika mnaqqsa ta' ċelluli NK u ċelluli T CD8+.

Il-mogħdijiet ta' sinjalazzjoni medjati minn JAK3 u l-familja tat-TEC it-tnejn huma nvoluti fil-patoġenesi tal-alopeċja areata, għalkemm il-patofizjoloġija kompleta għadha mhix mifhuma.

Effetti farmakodinamiċi

Sottogruppi ta' limfoċiti

F'pazjenti b'alopeċja areata, it-trattament b'ritlecitinib kien assoċjat ma' tnaqqis bikri, dipendenti mid-doża, fil-livelli assoluti tal-limfoċiti, tal-limfoċiti T (CD3) u sottogruppi ta' limfoċiti T (CD4 u CD8). Wara t-tnaqqis inizjali, il-livelli rkupraw b'mod parzjali u baqgħu stabbli sa 48 ġimgħa. Ma kien hemm l-ebda bidla osservata fil-limfoċiti B (CD19) fi kwalunkwe grupp ta' trattament. Kien hemm tnaqqis bikri dipendenti fuq id-doża fiċ-ċelluli NK (CD16/56) li baqa' stabbli fil-livell aktar baxx sa Ġimgħa 48.

Immunoglobulini

F'pazjenti b'alopeċja areata, it-trattament b'ritlecitinib ma kienx assoċjat ma' bidliet klinikament sinifikanti fl-Immunoglobulina (Ig) G, IgM jew IgA sa Ġimgħa 48, li jindika nuqqas ta' immunosoppressjoni umorali sistemika.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ritlecitinib ġew evalwati fi studju pivotali, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-placebo (studju AA-I) f'pazjenti b'alopecja areata ta' 12-il sena jew aktar b'telf ta' xagħar fil-qorriegħa ta' $\geq 50\%$, inkluż alopecja totalis u alopecja universalis. Ir-rispons skont id-doża ta' ritlecitinib ġie evalwat ukoll f'dan l-istudju. Il-perjodu tat-trattament tal-istudju kien jikkonsisti f'perjodu ta' 24 ġimgha kkontrollat bi placebo u perjodu ta' estensjoni ta' 24 ġimgha. L-istudju AAI evalwa total ta' 718-il pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal wieħed mill-korsijiet ta' trattament li ġejjin għal 48 ġimgha: 1) 200 mg darba kuljum għal 4 ġimghat segwit minn 50 mg darba kuljum għal 44 ġimgha; 2) 200 mg darba kuljum għal 4 ġimghat segwit minn 30 mg darba kuljum għal 44 ġimgha; 3) 50 mg darba kuljum għal 48 ġimgha; 4) 30 mg darba kuljum għal 48 ġimgha; 5) 10 mg darba kuljum għal 48 ġimgha; 6) placebo għal 24 ġimgha segwit minn 200 mg darba kuljum għal 4 ġimghat u 50 mg darba kuljum għal 20 ġimgha; jew 7) placebo għal 24 ġimgha segwit minn 50 mg għal 24 ġimgha.

Bħala riżultat primarju dan l-istudju vvaluta l-proporzjon ta' individwi li kisbu punteġġ SALT (Għodda tas-Severità tal-Alopecja, *Severity of Alopecia Tool*) ta' ≤ 10 (kopertura tal-qorriegħa bix-xagħar ta' 90% jew aktar) f'Ġimgha 24. Barra minn hekk, dan l-istudju vvaluta bħala riżultat sekondarju ewlieni r-rispons tal-Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Pazjent (PGI-C, *Patient's Global Impression of Change*) f'Ġimgha 24 u vvalutata wkoll bħala riżultati sekondarji punteġġ SALT ta' ≤ 20 (kopertura tal-qorriegħa bix-xagħar ta' 80% jew aktar) f'Ġimgha 24 u titjib fit-tkabbir mill-ġdid tal-ħuġbejn u/jew xagħar f'xifer l-ghajnejn f'Ġimgha 24.

Karatteristiċi fil-linja bażi

Pazjenti rġiel jew nisa ta' 12-il sena jew aktar, ġew ivvalutati fi studju AA-I. Il-pazjenti kollha kellhom alopecja areata bi telf ta' xagħar fil-qorriegħa ta' $\geq 50\%$ (punteġġ SALT [Għodda tas-Severità tal-Alopecja] ≥ 50) mingħajr evidenza ta' tkabbir terminali ta' xagħar mill-ġdid fis-6 xhur ta' qabel u bl-episodju attwali ta' telf ta' xagħar fil-qorriegħa ≤ 10 snin u l-ebda kawża oħra magħrufa għat-telf tax-xagħar (eż., alopecja androġenetika).

Fil-gruppi kollha ta' trattament 62.1% kienu nisa, 68.0% kienu Bojod, 25.9% kienu Asjatiċi, u 3.8% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani. L-età medja tal-pazjenti kienet 33.7 sena u l-maġġoranza (85.4%) kienu adulti (≥ 18 -il sena). Ġew irreġistrati total ta' 105 (14.6%) pazjenti minn 12 sa < 18 -il sena u 20 (2.8%) pazjent ta' 65 sena u aktar. Il-punteġġ SALT assolut fil-linja bażi medju (SD) varja minn 88.3 (16.87) sa 93.0 (11.50) fil-gruppi ta' trattament kollha; fost pazjenti mingħajr alopecja totalis/alopecja universalis fil-linja bażi, il-punteġġ SALT medju varja minn 78.3 sa 87.0. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom ħuġbejn (83.0%) u xagħar f'xifer l-ghajnejn (74.7%) anormali fil-linja bażi fil-gruppi ta' trattament kollha. It-tul medjan mid-dijanjożi tal-alopecja areata kien 6.9 snin u t-tul medjan tal-episodju attwali tal-alopecja areata kien 2.5 snin. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus tal-alopecja totalis/alopecja universalis b'46% tal-pazjenti kklassifikati bħala alopecja totalis/alopecja universalis abbażi ta' punteġġ SALT fil-linja bażi ta' 100.

Rispons kliniku

Proporzjon ferm akbar ta' pazjenti kisbu rispons SALT ≤ 10 b'ritlecitinib 50 mg meta mqabbel mal-placebo f'Ġimgha 24 (Tabella 3). Ir-rata ta' rispons SALT ≤ 10 għal ritlecitinib 50 mg żdiedet aktar f'Ġimgha 48 (Figura 1).

Proporzjon ferm akbar ta' pazjenti kisbu rispons ta' Impressjoni Globali ta' Bidla tal-Pazjent (PGI-C, *Patient's Global Impression of Change*) b'ritlecitinib 50 mg meta mqabbel mal-placebo f'Ġimgha 24 (Tabella 3) u r-rati ta' rispons komplew jiżdiedu sa Ġimgha 48 (Figura 1).

Proporzjon ferm akbar ta' pazjenti kisbu rispons SALT ≤ 20 b'ritlecitinib 50 mg meta mqabbel mal-placebo f'Ġimgha 24 (Tabella 3). Ir-rata ta' rispons SALT ≤ 20 żdiedet aktar f'Ġimgha 48.

Titjib fit-tkabbir mill-ġdid tal-ħuġbejn u/jew tax-xagħar f'xifer l-ghajnejn deher f'Ġimgha 24 (Tabella 3) b'ritlecitinib 50 mg fost pazjenti b'ħuġbejn u/jew xagħar f'xifer l-ghajnejn anormali fil-linja bażi u aktar żidiet dehru f'Ġimgha 48.

L-effetti tat-trattament f'Ġimgha 24 fis-sottogruppi (età, sess, razza, reġjun, piż, tul ta' żmien tal-marda mid-dijanjożi, tul tal-episodju attwali, trattament farmakoloġiku preċedenti) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju. L-effetti tat-trattament f'Ġimgha 24 fis-sottogrupp ta' alopeċja totalis/alopeċja universalis kienu aktar baxxi meta mqabbla mas-sottogrupp ta' non-alopeċja totalis/non-alopeċja universalis. L-effetti tat-trattament f'Ġimgha 24 f'adolessenti minn 12-il sena sa anqas minn 18-il sena kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni ġenerali tal-istudju.

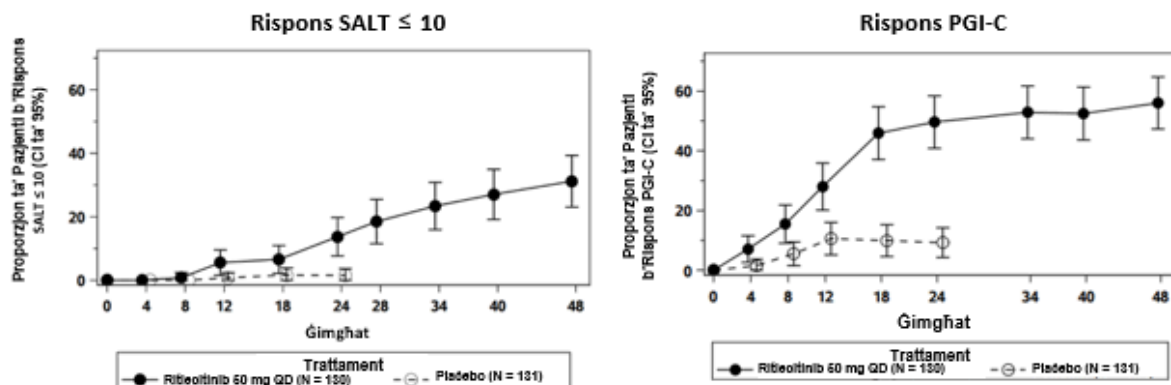
Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja ta' ritlecitinib f'ġimgha 24

Punt ta' tmiem	Ritlecitinib 50 mg darba kuljum (N = 130) % Ta' dawg li rrispondew	Plaċebo (N = 131) % Ta' dawg li rrispondew	Differenza minn plaċebo (CI ta' 95%)
Rispons SALT $\leq 10^{a,b}$	13.4	1.5	11.9 (5.4, 18.3)
Rispons PGI-C ^{b,c}	49.2	9.2	40.0 (28.9, 51.1)
Rispons SALT $\leq 20^{d,e}$	23.0	1.6	21.4 (13.4, 29.5)
Rispons EBA ^f	29.0	4.7	24.3 (14.8, 34.5)
Rispons ELA ^g	28.9	5.2	23.7 (13.6, 34.5)

Taqsiriet: EBA = valutazzjoni tal-ħuġbejn; ELA = valutazzjoni tax-xagħar f'xi f'xi l-ġhajnejn; CI = intervall ta' kunfidenza; N = numru totali ta' pazjenti; PGI-C = Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Pazjent; SALT = Ghodda tas-Severità tal-Alopeċja

- Dawg li rrispondew b'SALT ≤ 10 kienu pazjenti b'telf ta' xagħar fil-qorriegħa ta' $\leq 10\%$. Il-punteġġi SALT ivarjaw minn 0 sa 100 b'0 = ebda telf ta' xagħar tal-qorriegħa u 100 = telf totali ta' xagħar tal-qorriegħa.
- Statistikament sinifikanti b'aġġustament għall-multiplikità.
- Dawg li rrispondew skont PGI-C kienu pazjenti b'punteġġ ta' "mtejbja moderatament" jew "mtejbja ħafna" ibbażat fuq skala ta' 7 punti minn "imtejbja ħafna" għal "aġġar ħafna".
- Dawg li rrispondew b'SALT ≤ 20 kienu pazjenti b'telf ta' xagħar fil-qorriegħa ta' $\leq 20\%$. Il-punteġġi SALT ivarjaw minn 0 sa 100 b'0 = ebda telf ta' xagħar tal-qorriegħa u 100 = telf totali ta' xagħar tal-qorriegħa.
- Statistikament sinifikanti.
- Ir-rispons EBA huwa definit bħala mill-inqas titjib ta' 2 gradi mil-linja bażi jew punteġġ EBA normali fuq skala ta' 4 punti f'pazjenti b'ħuġbejn anormali fil-linja bażi.
- Ir-rispons ELA huwa definit bħala mill-inqas titjib ta' 2 gradi mil-linja bażi jew punteġġ ELA normali fuq skala ta' 4 punti f'pazjenti b'xagħar f'xi f'xi l-ġhajnejn anormali fil-linja bażi.

Figura 1. SALT ≤ 10 u rispons PGI-C sa Ġimgha 48



Taqsiriet: CI = intervall ta' kunfidenza; N = numru totali ta' pazjenti; PGI-C = Impressjoni Globali tal-Bidla min-naħa tal-Pazjent; QD = darba kuljum; SALT = Ghodda tas-Severità tal-Alopeċja

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' ritlecitinib f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' alopecja areata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Il-bijodisponibilità orali assoluta ta' ritlecitinib hija ta' madwar 64%. Abbażi tal-ġhoti orali u ġol-vini tas-sustanza attiva ttikkettjata, l-irkupru relattiv mill-awrina (orali/fil-vini) ta' komposti ttikkettjati kien ta' madwar 89%, li jindika frazzjoni għolja assorbita (f_a). L-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlahqu fi żmien siegħa wara dożi orali multipli. L-ikel m'għandux impatt klinikament sinifikanti fuq il-livell ta' assorbiment ta' ritlecitinib, peress li ikla b'ħafna xaham naqqset is- C_{max} ta' ritlecitinib b'~32% u ziedet l-AUC_{inf} b'~11%. Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, ritlecitinib ingħata mingħajr ma ngħata kas tal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

In vitro, ritlecitinib huwa substrat tal-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*) u BCRP. Madankollu, peress li ritlecitinib għandu frazzjoni għolja assorbita (f_a) b'żidiet kemm fis- C_{max} kif ukoll fl-AUC b'mod proporzjonali għad-doża (firxa ta' doża waħda ta' 20 – 200 mg), P-gp u BCRP mhumex mistennija li jkollhom impatt sinifikanti fuq l-assorbiment ta' ritlecitinib.

Distribuzzjoni

Wara ġhoti ġol-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' ritlecitinib huwa ta' madwar 74 L. Madwar 14% ta' ritlecitinib li jiċċirkola huwa marbut mal-proteini tal-plażma, primarjament l-albumina. Il-proporzjon tad-distribuzzjoni tad-demem/plażma ta' ritlecitinib huwa 1.62. Ritlecitinib huwa inibitur kovalenti li ntwera li jintrabat ma' proteini mhux fil-mira bħal MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1, u UGT1A4, li wħud minnhom jista' jkollhom rilevanza klinika fl-interazzjonijiet tal-mediċini (ara sezzjoni 4.5).

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' ritlecitinib huwa medjat minn iżoformi multipli ta' Glutathione S-transferase (GST: cytosolic GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1, u Proteini Assoċjati mal-Membrani mikrosomali involuti fil-metaboliżmu ta' Eicosanoid u Glutathione [MAPEG]1/2/3) u enzimi CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, u CYP2C9), u l-ebda waħda mir-rotot ta' tneħħija ma tikkontribwixxi aktar minn 25%. Għalhekk, prodotti mediċinali li jinibixxu mogħdija metabolika selettiva x'aktarx li ma jkollhomx impatt fuq l-esponimenti sistemici ta' ritlecitinib. Inibituri speċifiċi tat-trasportaturi mhux probabbli li jirriżultaw f'bidliet klinikament rilevanti fil-bijodisponibilità ta' ritlecitinib.

Fi studju bis-sustanza radjutikkettatafil-bniedem, ritlecitinib kien l-aktar speċi komuni li tiċċirkola (30.4% tar-radjuattività li tiċċirkola) wara ġhoti orali, b'metabolit konjugat taċ-ċisteina maġġuri M2 (16.5%), li huwa farmakologikament inattiv.

Eliminazzjoni

Ritlecitinib huwa eliminat primarjament b'mekkaniżmi ta' tneħħija metabolika, b'madwar 4% tad-doża mneħħija fl-awrina bħala sustanza attiva mhux mibdula. Madwar 66% ta' doża ta' ritlecitinib radjutikkettat tiġi eliminata fl-awrina u 20% fl-ippurgar. Wara dożi orali multipli, l-istat fiss intlaħaq bejn wieħed u ieħor sa Jum 4 minhabba PK mhux stazzjonarja. Il-parametri PK fi stat fiss ta' AUC_{tau} u C_{max} dehru li żdiedu b'mod bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża sa 200 mg bil-half-life terminali medja tvarja minn 1.3 sa 2.3 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Piż tal-ġisem, sess tal-persuna, ġenotip, razza u età

Il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna, il-ġenotip GST P1, M1, u T1, ir-razza u l-età ma kellhomx effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' ritlecitinib.

Adolexxenti (≥ 12 sa < 18 -il sena)

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponimenti ta' ritlecitinib f'pazjenti adolexxenti meta mqabbla ma' adulti.

Popolazzjoni pedjatrika (< 12 -il sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ritlecitinib fit-tfal li għandhom inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Indeboliment tal-kliwi

L-AUC₂₄ u s-C_{max} f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 30 mL/min) kienu madwar 55% u 44% oġhla, rispettivament, meta mqabbla ma' parteċipanti pari b'funzjonijiet normali tal-kliwi. Dan ġie kkonfermat minn analiżi popPK. Dawn id-differenzi mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament sinifikanti. Ritlecitinib ma kienx studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (eGFR 60 sa < 90 mL/min) jew moderat (eGFR 30 sa < 60 mL/min). Madankollu, abbażi tar-riżultati miksuba f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever, mhix mistennija zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' ritlecitinib f'dawn il-pazjenti. L-eGFR u l-klassifikazzjoni tal-istatus tal-funzjoni renali tal-parteċipanti saru bl-użu tal-formula tal-Modifika tad-Dieta fil-Mard tal-Kliwi (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*).

Abbażi tal-kunsiderazzjonijiet ta' hawn fuq, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat jew sever. Ritlecitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'ESRD jew f'riċevituri ta' trapjant tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B) kellhom zieda ta' 18.5% fl-AUC₂₄ ta' ritlecitinib meta mqabbla ma' parteċipanti b'funzjoni tal-fwied normali. Ritlecitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A). Madankollu, abbażi tar-riżultati miksuba f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, mhix mistennija zieda klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' ritlecitinib f'dawn il-pazjenti. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (ara sezzjoni 4.2). Ritlecitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) (ara sezzjoni 4.3).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku ġenerali

Ġie osservat tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti u tnaqqis fiċ-ċellularità limfojde ta' organi u tessuti tas-sistemi immuni u ematopojetici fi studji ta' tossiċità mhux klinici u ġew attribwiti għall-proprjetajiet farmakoloġici (inibizzjoni ta' JAK3/TEC) ta' ritlecitinib.

L-għoti kroniku ta' ritlecitinib lil klieb Beagle wassal għall-okkorrenza ta' distrofija assonali f'esponimenti sistemici ta' mill-inqas 7.4 darbiet l-esponimenti mistennija f'pazjenti ttrattati b'50 mg kuljum (ibbażat fuq l-AUC₂₄ mhux marbut). Huwa preżunt li d-distrofija assonali hija relatata mal-irbit ma' proteini newronali mhux fil-mira. Mhux magħruf jekk seħhitx distrofija assonali fi klieb b'esponimenti sistemici aktar baxxi. F'esponiment sistemiku li kien 33 darba oġhla mill-esponiment mistenni f'pazjenti ttrattati b'50 mg kuljum (ibbażat fuq l-AUC₂₄ mhux marbut), id-distrofija assonali kienet assoċjata ma' telf tas-smiġh newroloġiku. Filwaqt li nstab li dawn is-sejbiet reggħu lura wara l-

waqfien tad-dożaġġ ta' ritlecitinib fil-klieb, riskju għall-pazjenti bi skeda ta' dożaġġ kroniku ma jistax jiġi eskluż għalkollox (ara sezzjoni 4.4).

Effett tossiku fuq il-ġeni

Ritlecitinib ma kienx mutageniku fl-assaġġ ta' mutageniċità batterika (l-assaġġ Ames). Ritlecitinib mhuwiex aneugeniku jew klastogeniku f'esponimenti ekwivalenti għal 130 darba l-MRHD fuq bażi ta' AUC mhux marbuta abbażi tar-riżultati tal-assaġġ *in vivo* tal-mikronuklei tal-mudullun tal-firien.

Karċinoġeniċità

Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' tumorigeniċità fi ġrieden Tg.ras H2 ta' 6 xhur li nġataw ritlecitinib f'esponimenti ekwivalenti għal 11-il darba l-MRHD fuq bażi ta' AUC mhux marbuta. Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, kienet osservata inċidenza oġġla ta' timomi beninni fil-firien nisa u adenomi follikulari tat-tirojda beninni fil-firien irġiel wara l-ġhoti ta' ritlecitinib f'esponimenti ekwivalenti għal 29 darba l-MRHD abbażi ta' AUC mhux marbuta. F'dan l-esperiment għal ritlecitinib, ma tistax tiġi eskluża inċidenza oġġla ta' timomi malinni f'firien nisa. Ma ġewx osservati timomi jew adenomi follikulari tat-tirojda relatati ma' ritlecitinib f'esponimenti uguali għal 6.3 darbiet l-MRHD abbażi ta' AUC mhux marbuta.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ritlecitinib ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità fil-firien nisa f'esponimenti uguali għal 55 darba l-MRHD abbażi ta' AUC mhux marbuta. Ġew osservati effetti fuq il-fertilità ta' firien irġiel (telf ta' qabel l-impjantazzjoni oġġla li jirriżulta f'numru iżgħar ta' siti ta' impjantazzjoni u daqs ta' boton korrispondenti iżgħar f'nisa li ma nġatawx it-trattament u li kienu mġammrin ma' rġiel li nġataw ritlecitinib) f'esperiment uguali għal 55 darba l-MRHD abbażi ta' AUC mhux marbuta. Ma ġewx osservati effetti fuq il-fertilità maskili f'esponimenti ekwivalenti għal 14-il darba l-MRHD abbażi ta' AUC mhux marbuta. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-ispermatogenezi (l-ġhadd tal-isperma, ir-rata ta' produzzjoni tal-isperma, il-motilità, u l-morfoloġija) fi kwalunkwe doża fl-istudju dwar il-fertilità fil-firien.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien tqal, l-ġhoti orali ta' ritlecitinib mill-jiem tat-tqala 6 sa 17 irriżulta f'malformazzjonijiet u varjazzjonijiet skeletriċi tal-fetu u piżijiet tal-ġisem tal-fetu aktar baxxi f'esponimenti akbar minn jew uguali għal 49 darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD (ara sezzjoni 4.3). Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'esponimenti ekwivalenti għal 16-il darba tal-AUC mhux marbuta fl-MRHD.

Fi studju dwar l-iżvilupp embrijo-fetali fi fniek tqal, l-ġhoti orali ta' ritlecitinib mill-jiem tat-tqala 7 sa 19 irriżulta f'piżijiet medji tal-ġisem tal-fetu aktar baxxi u inċidenzi oġġla ta' malformazzjonijiet vixxerali, malformazzjonijiet skeletriċi, u varjazzjonijiet skeletriċi f'esponimenti uguali għal 55 darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD (ara sezzjoni 4.3). Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp embrijo-fetali f'esponimenti ekwivalenti għal 12-il darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD.

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-firien qabel u wara t-twelid, l-ġhoti orali ta' ritlecitinib mis-6 jum ta' ġestazzjoni sal-20 jum tat-treddiġh irriżulta f'tossiċità tal-iżvilupp li kienet tinkludi sopravivenza aktar baxxa wara t-twelid, piżijiet tal-ġisem tal-frieħ aktar baxxi, u dewmien fl-iżvilupp sekondarju f'esperiment uguali għal 41 darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD (ara sezzjoni 4.3). In-nisa mrobbija fil-ġenerazzjoni F1 urew numri medji aktar baxxi ta' corpora lutea f'esponimenti uguali għal 41 darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD. Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid f'esponimenti uguali għal 14-il darba l-AUC mhux marbuta fl-MRHD.

Fi studju dwar it-tossiċità fil-firien zġhar, l-ġhoti orali ta' ritlecitinib mill-10 sas-60 jum ta' wara t-twelid (komparabbli mal-età umana ta' trabi sal-adolexxenza) ma kienx assoċjat ma' effetti fuq is-sistema nervuża jew is-sistema skeletrika.

Treddigh

Wara l-ghoti ta' ritlecitinib lil firien li kienu qed iredgħu, il-koncentrazzjonijiet ta' ritlecitinib fil-halib maż-żmien kienu oghla minn dawk fil-plażma, fejn il-proporzjon medju tal-AUC fil-halib għal dik fil-plażma kien stabbilit li huwa 2.2 (ara sezzjoni 4.3).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula iebsa

Cellulose microcrystalline
Lactose monohydrate
Crospovidone
Glycerol dibehenate

Qoxra tal-kapsula iebsa

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Brilliant Blue FCF (E133)

Linka tal-istampar

Shellac
Propylene glycol
Soluzzjoni kkonċentrata ta' ammonja
Iron oxide iswed (E172)
Potassium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'dessikant tal-ġel tas-silika u għeluq tal-polypropylene li fih 28 kapsula iebsa.

Folji tal-OPA/Al/PVC/Al li fihom 10 kapsuli ibsin. Kull pakkett fih 30 jew 90 kapsula iebsa.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel it-tneġġja ta' ritlecitinib f'kull Stat Membru, L-MAH irid jaqbel dwar il-kontenut u d-disinn tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi ta' komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv huwa mmirat biex iżid l-għarfien dwar it-tħassib dwar is-sigurtà tal-prodott, speċifikament fir-rigward ta' infezzjonijiet (inklużi herpes zoster u infezzjonijiet serji u infezzjonijiet opportunistiċi), avvenimenti tromboemboliċi inklużi trombozi fil-vini profondi, emboliżmu pulmonari

u trombozi arterjali, MACE, tumuri malinni, newrotossicità u tossicità embriju-fetali wara esponiment fl-utru.

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn ritlecitinib ikun tqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/nies li jiehdu ħsieb il-pazjenti li huma mistennija li jiktbu riċetta, ibiġġu jew jużaw ritlecitinib, ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakkett edukattiv li ġej:

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-fuljett ta' tagħrif
- Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa
- Kard tal-Pazjent (PC, *Patient Card*)

Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- Kitba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs, *healthcare providers*) biex jinfurmaw lill-pazjenti dwar l-importanza tal-PC.
- *Riskju potenzjali ta' infezzjonijiet (inkluż herpes zoster u infezzjonijiet serji jew infezzjonijiet opportunistiċi)*
 - Iddekrivi li Litfulo ma għandux jiġi użat f'pazjenti b'infezzjoni attiva u serja.
 - Kitba dwar ir-riskju ta' infezzjonijiet waqt it-trattament b'Litfulo.
 - Kitba li tirrakkomanda li l-fatturi ta' riskju għall-infezzjonijiet għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi preskritt ritlecitinib inkluż l-eżistenza ta' dijabetu.
 - Dettalji dwar kif jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni b'miżuri kliniċi speċifiċi (liema parametri tal-laboratorju għandhom jintużaw biex jinbeda Litfulo, screening għat-TB, u screening għall-epatite virali u interruzzjoni temporanja ta' Litfulo jekk infezzjoni ma tkunx qed ttrissponi għal terapija xierqa sakemm l-infezzjoni tiġi kkontrollata).
 - Kitba li tgħid li l-użu ta' vaċċini ħajjin u attenwati għandu jiġi evitata waqt, jew immedjament qabel, it-trattament flimkien ma' eżempji ta' vaċċini ħajjin u attenwati.
- *Riskju potenzjali ta' avvenimenti tromboemboliċi inklużi trombozi fil-vini profondi, emboliżmu pulmonari u trombozi arterjali*
 - Lingwa li tiddekrivi li ġew osservati avvenimenti ta' tromboemboliżmu fil-vini u fl-arterjali, inklużi MACE, fi studji b'Litfulo.
 - Dettalji ta' kif jitnaqqas ir-riskju potenzjali: Litfulo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu. F'pazjenti b'avveniment tromboemboliku suspettat, huma rakkomandati t-twaqqif ta' Litfulo u valutazzjoni mill-ġdid fil-pront. Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati, qabel ma tinbeda terapija b'Litfulo fil-pazjenti.
- *Riskju potenzjali ta' tumor malinn*
 - Kitba li tiddekrivi li tumuri malinni, inkluż kanċer tal-ġilda li mhux melanoma, ġew osservati fi studji b'Litfulo.
 - Dettalji ta' kif jitnaqqas ir-riskju potenzjali b'miżuri kliniċi speċifiċi (li r-riskji u l-benefiċċji tat-trattament b'Litfulo għandhom jiġu kkunsidrati qabel ma jinbeda t-trattament f'pazjenti b'tumor malinn magħruf jew meta tiġi kkunsidrata t-tkomplija tat-terapija b'Litfulo f'pazjenti li jiżviluppaw tumor malinn u li huwa rakkomandat eżami perjodiku tal-ġilda għal dawk il-pazjenti li għandhom riskju akbar ta' kanċer tal-ġilda).
- *Riskju potenzjali ta' newrotossicità*
 - Kitba li tiddekrivi li distrofija assonali relatata ma' ritlecitinib ġiet osservata fi studji ta' tossicità kronika fi klieb Beagle f'esponimenti sistemiċi ta' mill-inqas 7.4 darbiet l-esponiment mistenni f'pazjenti ttrattati b'50 mg kuljum. F'esponiment sistemiku li kien 33 darba oghla mill-esponiment mistenni f'pazjenti ttrattati b'50 mg kuljum, id-distrofija assonali kienet assoċjata ma' telf tas-smiġħ newroloġiku. Filwaqt li nstab li dawn is-sejbiet reġġu lura wara l-waqfien tad-dożaġġ ta' ritlecitinib fil-klieb, riskju għall-pazjenti bi skeda ta' dożaġġ kroniku ma jistax jiġi eskluż għalkollox. *Data* klinika disponibbli ma indikax effett fuq ir-riżultati newroloġiċi jew awdjoloġiċi.
 - Dettalji dwar kif jitnaqqas ir-riskju tan-Newrotossicità, it-trattament b'Litfulo għandu jitwaqqaf f'każ fejn isehhu sintomi newroloġiċi mhux spjegati.

- *Riskju potenzjali ta' tossicità tal-embriju u l-fetu wara esponiment fl-utru*
 - Kitba li tiddekrivi li m'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Litfulo f'nisja tqal.
 - Dettalji dwar kif jitnaqqas ir-riskju tal-esponiment waqt it-tqala għal nisja li jistgħu jgħorġu tqal ibbażati fuq dan li ġej: Litfulo huwa kontraindikata waqt it-tqala, nisja li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw miżuri kontraċettivi effettivi kemm waqt it-trattament kif ukoll għal xahar wara l-waqfien ta' Litfulo, u biex jingħata parir lill-pazjenti li għandhom jinfurmaw lill-HCP tagħhom immedjatement jekk jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew jekk tiġi kkonfermata tqala.

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jkun fih:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kard tal-pazjent
- **Il-kard tal-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:
 - Kitba li tiddekrivi Litfulo (jiġifieri x'inhu u għal xiex jintuża).
 - Dettalji ta' kuntatt ta' min jagħti r-riċetta ta' Litfulo.
 - Kitba li l-PC għandha tingarr mill-pazjent fi kwalunkwe hin u biex tintwera lill-HCPs involuti fil-kura tagħhom (jiġifieri dawk li ma kitbux huma r-riċetta għal Litfulo, HCPs tas-sala tal-emergenza, eċċ.).
 - Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' infezzjonijiet li l-pazjent jehtieg li jkun konxju tagħhom, sabiex ikun jista' jfittex l-attenzjoni tal-HCP tiegħu:
 - Kitba biex jingħata parir lill-pazjenti u lill-HCPs tagħhom dwar ir-riskju ta' tilqim haġ meta jingħata immedjatement qabel u waqt it-terapija b'Litfulo b'eżempji ta' vaċċini haġjin.
 - Tfakkira tar-riskju ta' kanċer. Fir-rigward tal-kanċer tal-gilda, tfakkira biex javżaw lit-tabib tagħhom jekk jinnutaw xi tkabbir għdid fuq il-gilda.
 - Deskrizzjoni ta' sinjali/sintomi ta' avvenimenti tromboemboliċi jinkludu emboli tad-demmi fil-vini (trombozi fil-vini fil-fond) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) u emboli tad-demmi f'arterja (trombozi arterjali), fil-qalb (attakk tal-qalb), fil-moħħ (puplesija) jew fl-għajn (telf ta' vista provokata f'għajn waħda) li l-pazjent jehtieg li jkun konxju tagħhom, sabiex ikun jista' jfittex attenzjoni immedjata ta' HCP.
 - Kitba li t-trattament b'Litfulo għandu jitwaqqaf f'każ fejn isehħu sintomi newroloġiċi mhux spjegati.
 - Kitba li m'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' Litfulo f'nisja tqal.
 - Kitba li tiddekrivi kif jitnaqqas ir-riskju ta' esponiment waqt it-tqala għal nisja li jistgħu jgħorġu tqal, abbażi ta' dan li ġej:
 - Litfulo huwa kontraindikata waqt it-tqala, nisja li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jużaw miżuri kontraċettivi effettivi kemm waqt it-trattament kif ukoll għal xahar wara l-waqfien tal-għoti ta' Litfulo, u biex jingħata parir lill-pazjenti li għandhom jinfurmaw lill-HCP tagħhom immedjatement jekk jaħsbu li jistgħu jkunu tqal jew jekk tiġi kkonfermata tqala.
 - Tfakkira biex jużaw kontraċezzjoni, li Litfulo huwa kontraindikata waqt it-tqala, u biex jinnotifikaw l-HCPs tagħhom jekk jgħorġu tqal waqt li jkunu qed jiehdu Litfulo.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETTI BIL-FOLJI GHAL 50 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Litfulo 50 mg kapsuli ibsin
ritlecitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha ritlecitinib tosylate ekwivalenti għal 50 mg ritlecitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. (ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 kapsula iebsa
90 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Taqsamx, tfarrakx u tomghodx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-FLIXKUN GHAL 50 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Litfulo 50 mg kapsuli **ibsin**
ritlecitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula **iebsa** fiha ritlecitinib tosylate ekwivalenti għal 50 mg ritlecitinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate. (ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 kapsula **iebsa**

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Taqsamx, tfarrakx u tomghodx.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI GHAL KAPSULI TA' 50 MG

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Litfulo 50 mg kapsuli **ibsin**
ritlecitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG (**bħala logo tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq**)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Litfulo 50 mg kapsuli ibsin ritlecitinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

Minbarra dan il-fuljett, it-tabib tiegħek se jagħtik kard tal-pazjent, li fiha informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li trid tkun taf biha. Żomm din il-kard tal-pazjent miegħek.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Litfulo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Litfulo
3. Kif għandek tiehu Litfulo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Litfulo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Litfulo u għalxiex jintuża

Litfulo fih is-sustanza attiva ritlecitinib. Jintuża biex jittratta alopeċja areata severa f'adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq. Alopeċja areata hija marda fejn is- sistema immuni tal-ġisem stess tattakka l-follikuli tax-xagħar, u tikkawża infjammazzjoni li twassal għal telf tax-xagħar fuq il-qorriegħa, il-wiċċ u/jew partijiet oħra tal-ġisem.

Litfulo jaħdem billi jnaqqas l-attività tal-enzimi msejha JAK3 u TEC kinases li huma involuti fl-infjammazzjoni fil-follikulu tax-xagħar. Dan inaqqas l-infjammazzjoni, li jwassal għal tkabbir mill-ġdid tax-xagħar f'pazjenti b'alopeċja areata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Litfulo

Tihux Litfulo

- jekk inti allergiku għal ritlecitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek infezzjoni serja kontinwa, inkluż it-tuberkulożi.
- jekk għandek problemi severi tal-fwied.
- jekk inti tqila jew qed treda' (ara s-sezzjoni "tqala, kontraċezzjoni, treddiġh u fertilità).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Litfulo jekk inti:

- għandek infezzjoni (sinjali possibbli jistgħu jkunu deni, għaraq, tertir ta' bard, uġiġh fil-muskoli, sogħla, qtugħ ta' nifs, demm fil-bili tiegħek, telf ta' piż, dijarea, uġiġh fl-istonku, ħruq

meta tgħaddi l-awrina, tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, thossok għajjen hafna). Litfulo jista' jnaqqas il-kapaċità ta' gismek li jiġġieled l-infezzjonijiet u għalhekk jaggrava infezzjoni eżistenti jew jagħmilha aktar probabbli li tiehu infezzjoni ġdida.

- jekk għandek id-dijabete jew għandek aktar minn 65 sena, jista' jkollok żieda fir-riskju li tiehu infezzjonijiet.
- għandek, jew kellek, it-tuberkulożi jew kont f'kontatt mill-qrib ma' xi hadd bit-tuberkulożi, jew jekk tgħix jew tivvjagġa f'reġjuni fejn it-tuberkulożi hija komuni hafna. It-tabib tiegħek ser jittestjak għat-tuberkulożi qabel ma tibda Litfulo u jista' jerga' jittestjak waqt it-trattament.
- qatt kellek infezzjoni tal-herpes (bħal ġidri r-riħ jew ħruq ta' Sant'Antnin), minhabba li Litfulo jista' jerga' jqanqalha. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok raxx bl-uġiġħ fil-ġilda li jkollu anke l-infafet għax dan jista' jkun sinjal ta' ħruq ta' Sant'Antnin.
- qatt kellek epatite B jew epatite C. It-tabib tiegħek ser jittestjak għall-epatite qabel ma tibda Litfulo u jista' jerga' jittestjak waqt it-trattament.
- għandek kanċer jew kellek xi kanċer – mhux ċar jekk Litfulo jżidx ir-riskju tal-kanċer, u t-tabib se jiddiskuti miegħek dwar jekk huwiex xieraq it-trattament b'din il-medicina u jekk humiex meħtieġa check-ups inkluzi kontrolli regolari tal-ġilda waqt it-trattament.
- kellek emboli tad-demem fil-vini ta' riġlejk (trombożi fil-vini profondi) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok riġel minfuħ bl-uġiġħ, uġiġħ fis-sider, jew qtugħ ta' nifs għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demem fil-vini.
- kellek emboli tad-demem f'arterja fl-għajnejn (okkluzjoni tar-retina) jew tal-qalb (attakk tal-qalb). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok bidliet akuti fil-vista (vista mċajpra, telf parzjali jew shiħ tal-vista), uġiġħ fis-sider, qtugħ ta' nifs peress li dawn il-bidliet jistgħu jkunu sinjal ta' emboli tad-demem fl-arterji.
- reċentement ħadt jew qed tippjana li tiehu tilqima (vaċċin) – minhabba li ċertu tilqim (tilqim ħaj) mhuwiex rakkomandat waqt li qed tuża Litfulo. Iċċekkja mat-tabib tiegħek biex tara jekk għandekx it-tilqim tiegħek aġġornat u jekk teħtieġx tilqim addizzjonali, inkluzi tilqim għall-ħruq ta' Sant'Antnin, qabel it-trattament b'Litfulo.
- għandek sintomi mhux spjegati kkawżati minn problema fis-sistema nervuża waqt li tkun qed tiehu Litfulo. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk it-trattament għandux jitwaqqaf.

Testijiet ta' monitoraġġ addizzjonali

It-tabib tiegħek ser jagħmilek xi testijiet tad-demem biex jiċċekkja jekk għandekx għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem jew għadd baxx ta' plejtlits qabel u madwar 4 ġimghat wara li tibda t-trattament b'Litfulo u jista' jagġusta t-trattament tiegħek jekk meħtieġ.

Tfal

Din il-medicina mhix approvata għall-użu fi tfal taħt l-età ta' 12-il sena minhabba li s-sigurtà u l-benefiċċji ta' Litfulo għadhom ma ġewx determinati f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Litfulo

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Litfulo jekk qed tiehu xi mediċini għat-trattament ta':

- ansjetà jew disturbi fl-irqad (bħal midazolam),
- problemi fir-ritmu tal-qalb (bħal quinidine),
- gotta (bħal colchicine),
- rifjut ta' trapjant ta' organu (bħal cyclosporine, everolimus, tacrolimus u sirolimus),
- emigranja (bħal dihydroergotamine u ergotamine),
- skizofrenija u psikozi kronika (bħal pimozide),
- azzma (bħal theophylline),
- spażmi fil-muskoli (bħal tizanidine),
- fibrozi pulmonari idjopatika (bħal pirfenidone).

Litfulo jista' jżid l-ammont ta' dawn il-mediċini fid-demem tiegħek.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq japplikaw għalik jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Litfulo.

Tqala, kontraċezzjoni, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Kontraċezzjoni fin-nisa

Jekk inti mara li tista' tohrog' tqila, għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Litfulo u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża tat-trattament tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Tqala

Tużax Litfulo jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija. Din il-medicina tista' tikkawża l-ħsara fit-tarbija li qed tiżviluppa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tohrog' tqila jew taħseb li jista' jkun li hrigt' tqila waqt it-trattament.

Treddigh

Tużax Litfulo waqt li qed tredda' għax mhux magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-ħalib tas-sider jew jekk it-trabi li qegħdin jiġu mreddghin ikunux affettwati. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk intix se tredda' jew tuża din il-medicina.

Fertilità

Mhux magħruf jekk Litfulo inaqqasx il-fertilità fin-nisa jew l-irġiel li jistgħu joħorgu tqal jew inisslu tarbija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Litfulo m'għandu l-ebda effett jew għandu effett limitat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Litfulo fih lactose

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Litfulo

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija 50 mg darba kuljum meħuda mill-ħalq.

Għandek tibra' l-kapsula tiegħek shiha mal-ilma. M'għandekx tiftaħ, tfarrak jew tomghod il-kapsula qabel tiblaha għax tista' tbiddel kemm tidhol medicina f'gismek.

Tista' tiehu l-kapsula mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk tiehu Litfulo aktar milli suppost

Jekk tiehu Litfulo aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Jista' jkollok uħud mill-effetti sekondarji deskritti fis-sezzjoni 4.

Jekk tinsa tiehu Litfulo

- Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar, sakemm il-ħin sad-doża li jmiss ma jkunx ta' inqas minn 8 sigħat.

- Jekk fadal inqas minn 8 sigħat għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u hu d-doża li jkun imissek fil-ħin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull kapsula li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tiehu Litfulo

M'għandekx tiegħaf tiehu Litfulo mingħajr ma tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek bżonn tiegħaf tiehu Litfulo għal żmien qasir (mhux aktar minn 6 ġimgħat), ir-riskju tiegħek li titlef ix-xagħar tal-qorriegħa huwa baxx.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Kellem lit-tabib tiegħek u ġib l-għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi sinjali ta':

- Hruq ta' Sant'Antnin (herpes zoster), raxx tal-ġilda bl-uġiħ u bl-infaġet bid-deni jew mingħajr deni
- Horriqija (urtikarja), raxx tal-ġilda li ħakk

Effetti sekondarji oħra

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjonijiet tal-immieher, tal-gerżuma jew tal-pajp tan-nifs
- Dijarea
- Sturdament
- Akne
- Raxx (minbarra horriqija u hruq ta' sant'Antnin)
- Infjammazzjoni (nefha) tal-follikuli tax-xagħar li jistgħu jkunu jhokku jew juġġu (follikulite)
- Żieda f'enzima msejha creatine phosphokinase, murija permezz ta' test tad-demem (żieda fil-creatinine phosphokinase fid-demem)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Għadd baxx ta' plejtlits muri minn test tad-demem (tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits)
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem muri minn test tad-demem (tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demem (żieda f'ALT u AST)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'din il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Litfulo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-flixxun, jew il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Litfulo

- Is-sustanza attiva hi ritlecitinib.
Kull kapsula iebsa fiha ritlecitinib tosylate ekwivalenti għal 50 mg ritlecitinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma:
Kontenut tal-kapsula iebsa: cellulose microcrystalline, lactose monohydrate, crospovidone, glycerol dibehenate (ara sezzjoni 2 "Litfulo fih lactose monohydrate").
Qoxra tal-kapsula iebsa: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), brilliant blue FCF (E133).
Linka tal-istampar: shellac, propylene glycol, soluzzjoni kkoncentrata ta' ammonja, iron oxide iswed (E172), potassium hydroxide.

Kif jidher Litfulo u l-kontenut tal-pakkett

Litfulo 50 mg kapsuli ibsin opaki għandhom parti prinċipali ta' lewn isfar u għatu blu, twal madwar 16 mm u wesghin 6 mm, b'"RCB 50" stampat fuq il-parti prinċipali u b'"Pfizer" stampat fuq l-għatu bl-iswed.

Il-kapsuli ibsin ta' 50 mg huma pprovduti fi fliexken ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE, *high-density polyethylene*) b'għeluq tal-polypropylene li fihom 28 kapsula iebsa jew fil-folji tal-OPA/Al/PVC/Al li fihom 30 jew 90 kapsula iebsa. Il-flixxun fih dessikant tal-gel tas-silika użat biex iżomm il-kapsuli niexfa. Tiblax id-dessikant tal-gel tas-silika.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.