

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Litfulo 50 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat ritlecitinibtosylaar, overeenkomend met 50 mg ritlecitinib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke harde capsule bevat 21,27 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Ondoorzichtige harde capsules, gele romp en blauw kapje, ongeveer 16 mm lang en 6 mm breed, waarvan de romp is bedrukt met 'RCB 50' en het kapje is bedrukt met 'Pfizer' in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Litfulo is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige alopecia areata bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient te worden gestart door en plaats te vinden onder toezicht van een arts met ervaring in de diagnosticering en behandeling van alopecia areata.

Dosering

De aanbevolen dosering is eenmaal daags 50 mg.

De voordelen en risico's van de behandeling dienen per patiënt regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.

Bij patiënten die na 36 weken geen aantoonbaar therapeutisch voordeel laten zien, dient te worden overwogen om de behandeling te staken.

Tabel 1. Laboratoriummetingen en richtlijnen voor controles

Laboratoriummetingen	Richtlijnen voor controles	Actie
Aantal trombocyten	Vóór aanvang van de behandeling, 4 weken na aanvang en daarna volgens het gebruikelijke behandelbeleid.	De behandeling dient te worden gestaakt als het aantal trombocyten $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ is.
Lymfocyten		De behandeling dient te worden onderbroken als de ALC $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ is en kan worden herstart zodra de ALC boven deze waarde terugkeert.

Afkorting: ALC = absoluut aantal lymfocyten (*absolute lymphocyte count*)

Start van de behandeling

Behandeling met ritlecitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met een absoluut aantal lymfocyten (ALC) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ of een aantal trombocyten $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (zie rubriek 4.4).

Onderbreking of stopzetting van de behandeling

Als een patiënt een ernstige infectie of een opportunistische infectie ontwikkelt, dient het gebruik van ritlecitinib te worden onderbroken totdat de infectie onder controle is (zie rubriek 4.4).

Onderbreking of stopzetting van de behandeling kan nodig zijn om hematologische afwijkingen zoals beschreven in tabel 1 te behandelen.

Als de behandeling moet worden onderbroken, is het risico op aanzienlijke haaruitval van nieuw aangegroeid haar op de hoofdhuid na een tijdelijke onderbreking laag als de tijdelijke onderbreking korter dan 6 weken duurt.

Gemiste doses

Als een dosis niet is ingenomen, dienen patiënten het advies te krijgen om de dosis zo snel mogelijk alsnog in te nemen, tenzij de tijd tot de volgende dosis korter is dan 8 uur. In dat geval dient de patiënt de gemiste dosis niet in te nemen. Daarna dient de toediening volgens het reguliere schema te worden hervat.

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ritlecitinib is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (*end-stage renal disease*, ESRD) of bij patiënten met een niertransplantatie en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een licht (Child-Pugh-klasse A) of matig (Child-Pugh-klasse B) verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Ritlecitinib is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstig (Child-Pugh-klasse C) verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij patiënten ≥ 65 jaar hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens over patiënten ≥ 65 jaar.

Pediatrische patiënten

Bij adolescenten van 12 tot <18 jaar hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De veiligheid en werkzaamheid van Litfulo bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Litfulo moet eenmaal daags worden ingenomen met of zonder voedsel.

De capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt en dienen niet geplet, doorgesneden of gekauwd te worden, omdat deze toedieningswijzen niet in klinische onderzoeken zijn onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve, ernstige infecties, waaronder tuberculose (tbc) (zie rubriek 4.4).
- Ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties

Bij patiënten die ritlecitinib kregen, zijn ernstige infecties gemeld. De vaakst voorkomende ernstige infecties zijn appendicitis, COVID-19-infectie (waaronder pneumonie) en sepsis. Behandeling met ritlecitinib mag niet worden gestart bij patiënten met een actieve, ernstige infectie (zie rubriek 4.3).

Er dient rekening te worden gehouden met de risico's en de voordelen van de behandeling bij patiënten:

- met een chronische of recidiverende infectie
- die zijn blootgesteld aan tuberculose (tbc)
- met een voorgeschiedenis van een ernstige of opportunistische infectie
- die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemische tbc of mycosen, of
- met onderliggende aandoeningen waardoor ze vatbaarder kunnen zijn voor infecties

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op het ontwikkelen van tekenen en symptomen van een infectie tijdens en na de behandeling met ritlecitinib. De behandeling dient te worden onderbroken als er bij een patiënt een ernstige of opportunistische infectie ontstaat. Een patiënt bij wie een nieuwe infectie ontstaat tijdens de behandeling met ritlecitinib, dient onmiddellijk een volledig diagnostisch onderzoek te ondergaan dat geschikt is voor een immuun-gecompromiteerde patiënt, er dient een geschikte antimicrobiële behandeling te worden gestart en de patiënt dient nauwlettend te worden gevolgd. In het geval van een onderbreking kan het gebruik van ritlecitinib worden hervat zodra de infectie onder controle is.

Aangezien de incidentie van infecties hoger is bij ouderen en bij diabetici in het algemeen, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van ouderen en patiënten met diabetes, en dient in het bijzonder te worden gelet op het optreden van infecties.

Tuberculose

Patiënten dienen te worden gescreend op tbc voordat de behandeling met ritlecitinib wordt gestart. Ritlecitinib mag niet worden toegediend aan patiënten met actieve tbc (zie rubriek 4.3). Voordat de behandeling met ritlecitinib wordt gestart bij patiënten met een nieuwe diagnose van latente tbc of eerder onbehandelde latente tbc, dient een behandeling tegen tbc te worden gestart. Bij patiënten met

een negatieve test voor latente tbc dient toch een behandeling tegen tbc te worden overwogen alvorens de behandeling met ritlecitinib te starten bij degenen met een hoog risico; tijdens de behandeling met ritlecitinib dient screening bij patiënten met een hoog risico op tbc te worden overwogen.

Virale reactivatie

Virale reactivaties, waaronder gevallen van reactivatie van het herpesvirus (bijv. herpes zoster) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Als een patiënt herpes zoster krijgt, kan een tijdelijke onderbreking van de behandeling worden overwogen totdat de episode verdwijnt.

Screening op virale hepatitis dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de klinische richtlijnen voordat de behandeling met ritlecitinib wordt gestart. Patiënten met een aangetoonde hepatitis B- of C-infectie werden uitgesloten van onderzoeken met ritlecitinib. Tijdens de behandeling met ritlecitinib wordt controle op reactivatie van virale hepatitis volgens de klinische richtlijnen aanbevolen. Als er aanwijzingen voor reactivatie zijn, dient een leverspecialist te worden geraadpleegd.

Maligniteit (waaronder niet-melanome huidkanker)

Maligniteiten, waaronder niet-melanome huidkanker (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) zijn gemeld bij patiënten die ritlecitinib kregen.

Het is niet bekend of selectieve JAK3-remming gepaard kan gaan met bijwerkingen van Janus-kinase (JAK)-remming, voornamelijk met betrekking tot JAK1 en JAK2. In een groot, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) van 50 jaar en ouder en ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werd een hoger percentage maligniteiten, voornamelijk longkanker, lymfoom en NMSC, waargenomen met tofacitinib vergeleken met tumornecrosefactor (TNF)-remmers.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar om het mogelijke verband tussen blootstelling aan ritlecitinib en het ontstaan van maligniteiten te beoordelen. Evaluaties van de veiligheid op lange termijn zijn nog gaande. Er dient rekening te worden gehouden met de risico's en de voordelen van de behandeling met ritlecitinib alvorens de behandeling te starten of voort te zetten bij patiënten met een andere bekende maligniteit anders dan met succes behandelde NMSC of baarmoederhalskanker.

Voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker wordt regelmatig huidonderzoek aanbevolen.

Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (*major adverse cardiovascular events*, MACE), diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (*pulmonary embolism*, PE)

Bij patiënten die ritlecitinib kregen, zijn voorvallen van veneuze en arteriële trombo-embolie, waaronder MACE, gemeld.

Het is niet bekend of selectieve JAK3-remming gepaard kan gaan met bijwerkingen van JAK-remming, voornamelijk met betrekking tot JAK1 en JAK2. In een groot, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij RA-patiënten van 50 jaar en ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor, werden een hoger percentage MACE, gedefinieerd als cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct en niet-fatale beroerte, en een dosisafhankelijk hoger percentage veneuze trombo-embolie, waaronder DVT en PE, waargenomen met tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Evaluaties van de veiligheid op lange termijn van ritlecitinib zijn nog gaande. Ritlecitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie. Bij patiënten met een vermoeden op trombo-embolisch voorval wordt stopzetting van het gebruik van ritlecitinib en onmiddellijke herevaluatie aanbevolen. De risico's en de voordelen van de behandeling met ritlecitinib dienen te worden afgewogen voordat de behandeling bij patiënten wordt gestart.

Neurologische voorvallen

Aan ritlecitinib gerelateerde axonale dystrofie is waargenomen in onderzoeken naar chronische toxiciteit bij Beagle-honden (zie rubriek 5.3). De behandeling met ritlecitinib dient te worden gestaakt wanneer onverklaarde neurologische symptomen optreden.

Hematologische afwijkingen

Behandeling met ritlecitinib ging gepaard met afnames van het aantal lymfocyten en trombocyten (zie rubriek 4.8). Voordat de behandeling met ritlecitinib wordt gestart, dienen de ALC en een trombocytentelling te worden uitgevoerd. Behandeling met ritlecitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met een ALC $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ of een trombocytentelling $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Na aanvang van de behandeling met ritlecitinib worden onderbreking of stopzetting van de behandeling aanbevolen gebaseerd op afwijkingen in de ALC en de trombocytentelling (zie rubriek 4.2). ALC en trombocytentelling worden 4 weken na aanvang van de behandeling met ritlecitinib aanbevolen, en daarna volgens het gebruikelijke behandelbeleid.

Vaccinaties

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie bij patiënten die ritlecitinib krijgen. Het gebruik van levende verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens of onmiddellijk vóór de behandeling met ritlecitinib. Het wordt aanbevolen dat patiënten, voordat met het gebruik van ritlecitinib wordt gestart, op schema worden gebracht voor alle vaccinaties, waaronder profylactische vaccinaties tegen herpes zoster, volgens de huidige vaccinatierichtlijnen.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens over patiënten ≥ 65 jaar. Leeftijd bleek een risicofactor te zijn voor een lagere ALC bij patiënten ≥ 65 jaar.

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Kans op beïnvloeding van de farmacokinetiek van ritlecitinib door andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 200 mg itraconazol, een krachtige CYP3A-remmer, vergrootte de oppervlakte onder de curve (AUC_{inf}) van ritlecitinib met ongeveer 15%. Dit wordt niet als klinisch significant beschouwd en daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast wanneer ritlecitinib gelijktijdig met CYP3A-remmers wordt toegediend.

Gelijktijdige toediening van meervoudige doses van 600 mg rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, verkleinde de AUC_{inf} van ritlecitinib met ongeveer 44%. Dit wordt niet als klinisch significant beschouwd en daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast wanneer ritlecitinib gelijktijdig wordt toegediend met inductoren van CYP-enzymen.

Kans op beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door ritlecitinib

Meervoudige doses van eenmaal daags 200 mg ritlecitinib vergrootte de AUC_{inf} en verhoogde de C_{max} van midazolam, een CYP3A4-substraat, met respectievelijk ongeveer factor 2,7 en 1,8. Ritlecitinib is een matige remmer van CYP3A; voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ritlecitinib met CYP3A-substraten (bijv. kinidine, ciclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, pimozide) waarbij matige veranderingen in de concentratie kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen. Voor het

CYP3A-substraat (bijv. colchicine, everolimus, tacrolimus, sirolimus) dient rekening te worden gehouden met de aanbevelingen voor dosisaanpassing.

Meervoudige doses van eenmaal daags 200 mg ritlecitinib vergrootte de AUC_{inf} en verhoogde de C_{max} van cafeïne, een CYP1A2-substraat, met respectievelijk ongeveer factor 2,7 en 1,1. Ritlecitinib is een matige remmer van CYP1A2; voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ritlecitinib met andere CYP1A2-substraten (bijv. tizanidine) waarbij matige veranderingen in de concentratie kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen. Voor het CYP1A2-substraat (bijv. theofylline, pirfenidon) dient rekening te worden gehouden met de aanbevelingen voor dosisaanpassing.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 400 mg ritlecitinib vergrootte de AUC_{inf} van sumatriptan (een organische kationtransporter [OCT]1-substraat) met ongeveer factor 1,3 tot 1,5 in vergelijking met een dosis sumatriptan alleen. De toename van de blootstelling aan sumatriptan wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van ritlecitinib met OCT1-substraten waarbij kleine veranderingen in de concentratie kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen.

Ritlecitinib veroorzaakte geen klinisch significante veranderingen in de blootstellingen aan orale anticonceptiva (bijv. ethinylestradiol of levonorgestrel), CYP2B6-substraten (bijv. efavirenz), CYP2C-substraten (bijv. tolbutamide), of substraten van organische aniontransporter (OAT)P1B1, *breast cancer resistant protein* (BCRP) en OAT3 (bijv. rosuvastatine).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Ritlecitinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na de laatste dosis Litfulo.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ritlecitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Ritlecitinib was teratogeen bij ratten en konijnen bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Litfulo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ritlecitinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Litfulo is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het effect van ritlecitinib op de vruchtbaarheid van de mens is niet geëvalueerd. Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid van ratten bij klinisch relevante blootstellingen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Litfulo heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn diarree (9,2%), acne (6,2%), infecties van de bovenste luchtwegen (6,2%), urticaria (4,6%), huiduitslag (3,8%), folliculitis (3,1%) en duizeligheid (2,3%).

Tabel met bijwerkingen

In totaal werden 1.630 patiënten behandeld met ritlecitinib in placebogecontroleerde onderzoeken naar alopecia areata, wat neerkomt op 2.303 patiëntjaren blootstelling. Drie placebogecontroleerde onderzoeken werden geïntegreerd (130 deelnemers met 50 mg per dag en 213 deelnemers met placebo) ter evaluatie van de veiligheid van ritlecitinib in vergelijking met placebo gedurende maximaal 24 weken na aanvang van de behandeling.

In tabel 2 worden alle bijwerkingen vermeld die werden waargenomen in placebogecontroleerde onderzoeken naar alopecia areata, weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie met de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Herpes zoster Folliculitis Infecties van bovenste luchtwegen	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne Urticaria Huiduitslag	
Onderzoeken	Bloed creatinekinase verhoogd	Aantal trombocyten verlaagd Lymfocytentelling verlaagd Alanineaminotransferase verhoogd $> 3 \times \text{ULN}^a$ Aspartaataminotransferase verhoogd $> 3 \times \text{ULN}^a$

a. Omvat veranderingen waargenomen tijdens controles met laboratoriumonderzoek

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, werden algemene infecties gemeld bij 31% van de patiënten (80,35 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met placebo en bij 33% van de patiënten (74,53 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg ritlecitinib. In onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, werden algemene infecties gemeld bij 51% van de patiënten (89,32 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib.

Onder alle patiënten die werden behandeld met ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo, werden algemene infecties gemeld bij 45,4% van de patiënten (50,02 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib. De meeste infecties waren mild tot matig van ernst.

In de placebogecontroleerde onderzoeken bedroeg het percentage patiënten dat een infectiegerelateerde bijwerking van herpes zoster meldde 1,5% in de groep met 50 mg ritlecitinib vergeleken met 0 in de placebogroep. Alle voorvallen van herpes zoster waren niet ernstig; bij

1 patiënt die 200/50 mg ritlecitinib (eenmaal daags 200 mg gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal daags 50 mg) kreeg, deed zich een voorval van een varicellazostervirusinfectie voor die voldeed aan de criteria van een opportunistische infectie (multidermatomale herpes zoster). In onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, meldde 2,3% van de patiënten (2,61 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib herpes zoster. Onder alle patiënten die werden behandeld met ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo, bedroeg het percentage herpes zoster 1,10 per 100 patiëntjaren bij patiënten die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib.

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, werden geen ernstige infecties gemeld bij patiënten die werden behandeld met placebo of 50 mg ritlecitinib. Het aandeel en percentage ernstige infecties bij patiënten die werden behandeld met 200/50 mg ritlecitinib bedroeg 0,9% (2,66 per 100 patiëntjaren). In onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, werden ernstige infecties gemeld bij 0,8% van de patiënten (0,86 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib. Onder alle patiënten die werden behandeld met ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo, bedroeg het aandeel en percentage ernstige infecties bij 50 mg of meer ritlecitinib 0,8% (0,59 per 100 patiëntjaren).

Opportunistische infecties

Opportunistische infecties van multidermatomale herpes zoster werden gemeld bij 1 patiënt (0,50 per 100 patiëntjaren) die werd behandeld met 200/50 mg ritlecitinib in de placebogecontroleerde onderzoeken, bij geen patiënten in onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, en bij 2 patiënten (0,09 per 100 patiëntjaren) die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo. De gevallen van opportunistische herpes zoster waren mild tot matig van ernst.

Afgenomen aantal lymfocyten

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, en onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, ging de behandeling met ritlecitinib gepaard met een afname van het aantal lymfocyten. Maximale effecten op de lymfocyten werden waargenomen binnen 4 weken, waarna het aantal lymfocyten stabiel bleef op een lager niveau bij voortgezette behandeling. Onder alle patiënten die werden behandeld met ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo, kwam een bevestigde ALC $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ voor bij 2 deelnemers ($<0,1\%$) die werden behandeld met 50 mg ritlecitinib.

Afgenomen aantal trombocyten

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, en onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, ging de behandeling met ritlecitinib gepaard met een afname van het aantal trombocyten. Maximale effecten op trombocyten werden binnen 4 weken waargenomen, waarna de trombocytentelling stabiel bleef op een lager niveau bij voortgezette behandeling. Onder alle patiënten die werden behandeld met ritlecitinib in de geïntegreerde veiligheidsanalyse, waaronder het langetermijnonderzoek en een onderzoek naar vitiligo, had 1 patiënt ($<0,1\%$) die werd behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib een bevestigd aantal trombocyten $<100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Verhogingen van creatinekinase (CK)

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, werden voorvallen van verhoogde CK-spiegels in het bloed gemeld bij 2 patiënten (1,5%) die werden behandeld met 50 mg ritlecitinib. In onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, werden voorvallen van verhoogde CK-spiegels in het bloed gemeld bij 3,8% van de patiënten die werden behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib. Verhogingen van CK $>5x$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) werden gemeld bij 2 (0,9%) van de patiënten die werden behandeld met placebo en bij 5 (3,9%) van de patiënten die werden behandeld met 50 mg ritlecitinib. In onderzoek AA-I, gedurende maximaal 48 weken, werden verhogingen van CK $>5x$ ULN gemeld bij 6,6% van de patiënten die werden

behandeld met 50 mg of meer ritlecitinib. De meeste verhogingen waren tijdelijk en geen enkele verhoging leidde tot staken van de behandeling.

Verhoogde transaminasen

In de placebogecontroleerde onderzoeken, gedurende maximaal 24 weken, werden voorvallen van verhogingen in ALAT- en ASAT-waarden ($>3 \times \text{ULN}$) gemeld bij respectievelijk 3 patiënten (0,9%) en 2 patiënten (0,6%) die met 50 mg of meer ritlecitinib werden behandeld. De meeste verhogingen waren tijdelijk en geen enkele verhoging leidde tot staken van de behandeling.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 181 adolescenten (leeftijd 12 jaar tot <18 jaar) geïnccludeerd in placebogecontroleerde onderzoeken naar alopecia areata met ritlecitinib.

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij adolescenten was ongeveer gelijk aan dat van de volwassen populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Ritlecitinib werd in klinische onderzoeken toegediend tot een enkelvoudige orale dosis van maximaal 800 mg en meervoudige orale doses van maximaal 400 mg dagelijks, gedurende 14 dagen. Er werden geen specifieke toxiciteiten vastgesteld. In geval van overdosering wordt aanbevolen de patiënt te bewaken ter controle op tekenen en symptomen van bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met ritlecitinib. Behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn.

Farmacokinetische (PK) gegevens van een enkelvoudige, orale dosis tot en met 800 mg bij gezonde, volwassen vrijwilligers geven aan dat meer dan 90% van de toegediende dosis naar verwachting binnen 48 uur wordt uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, Janus-geassocieerde kinase (JAK)-remmers, ATC-code: L04AF08

Werkingsmechanisme

Ritlecitinib remt irreversibel en selectief Janus-kinase (JAK) 3 en de tyrosinekinase die tot expressie wordt gebracht in de hepatocellulair carcinoom (TEC)-familie door de bindingsplaats van adenosinetriphosfaat (ATP) te blokkeren. In een cellulaire omgeving remt ritlecitinib specifiek γ -common-cytokinen (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 en IL-21) door signaaltransductie via JAK3-afhankelijke common- γ -ketenreceptoren. Daarnaast remt ritlecitinib de TEC-familie van kinasen, wat leidt tot een verminderde cytolytische activiteit van NK-cellen en CD8⁺ T-cellen.

Door JAK3 en de TEC-familie gemedieerde signaaltransductieroutes zijn beide betrokken bij de pathogenese van alopecia areata, maar de volledige pathofysiologie wordt nog niet begrepen.

Farmacodynamische effecten

Lymfocytensubgroepen

Bij patiënten met alopecia areata ging behandeling met ritlecitinib gepaard met dosisafhankelijke vroege afnames in absolute aantallen lymfocyten, T-lymfocyten (CD3) en T-lymfocytensubgroepen (CD4 en CD8). Na de aanvankelijke afname herstelden de aantallen zich gedeeltelijk en bleven ze stabiel tot 48 weken. In geen enkele behandelingsgroep werd een verandering waargenomen in B-lymfocyten (CD19). Er was een dosisafhankelijke vroege afname in NK-cellen (CD16/56) die stabiel bleef op het lagere niveau tot week 48.

Immunoglobulinen

Bij patiënten met alopecia areata ging behandeling met ritlecitinib niet gepaard met klinisch betekenisvolle veranderingen in immunoglobuline (Ig)G, IgM of IgA tot week 48, wat wijst op een gebrek aan systemische humorale immunosuppressie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ritlecitinib werden geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd hoofdonderzoek (onderzoek AA-I) bij patiënten met alopecia areata van 12 jaar en ouder met $\geq 50\%$ haaruitval op de hoofdhuid, waaronder alopecia totalis en alopecia universalis. In dit onderzoek werd ook de dosisrespons van ritlecitinib geëvalueerd. De periode met de onderzoeksbehandeling bestond uit een placebogecontroleerde, 24 weken durende periode en een 24 weken durende vervolperiode. In onderzoek AA-I werden in totaal 718 patiënten geëvalueerd die werden gerandomiseerd naar een van de volgende behandelingsschema's gedurende 48 weken: 1) eenmaal daags 200 mg gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal daags 50 mg gedurende 44 weken; 2) eenmaal daags 200 mg gedurende 4 weken, gevolgd door eenmaal daags 30 mg gedurende 44 weken; 3) eenmaal daags 50 mg gedurende 48 weken; 4) eenmaal daags 30 mg gedurende 48 weken; 5) eenmaal daags 10 mg gedurende 48 weken; 6) placebo gedurende 24 weken, gevolgd door eenmaal daags 200 mg gedurende 4 weken en eenmaal daags 50 mg gedurende 20 weken; of 7) placebo gedurende 24 weken, gevolgd door 50 mg gedurende 24 weken.

In dit onderzoek werd als primaire uitkomst het aandeel proefpersonen beoordeeld dat een SALT (*Severity of Alopecia Tool*)-score van ≤ 10 (90% of meer bedekking met haar op de hoofdhuid) bereikte in week 24. Daarnaast werd in dit onderzoek als belangrijke secundaire uitkomst de *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C)-respons in week 24 beoordeeld en werden ook als secundaire uitkomsten een SALT-score van ≤ 20 (80% of meer bedekking met haar op de hoofdhuid) in week 24 en verbeteringen in teruggroei van wenkbrauwen en/of wimpers in week 24 beoordeeld.

Kenmerken bij baseline

In onderzoek AA-I werden mannelijke of vrouwelijke patiënten van 12 jaar en ouder beoordeeld. Alle patiënten hadden alopecia areata met $\geq 50\%$ haaruitval op de hoofdhuid (SALT [*Severity of Alopecia Tool*]-score ≥ 50) zonder aanwijzingen voor teruggroei van terminaal haar in de voorgaande 6 maanden en met de huidige episode van haaruitval op de hoofdhuid ≤ 10 jaar en geen andere bekende oorzaak van haaruitval (bijv. androgenetische alopecie).

Over alle behandelingsgroepen was 62,1% vrouw, 68,0% blank, 25,9% Aziatisch en had 3,8% een donkere huidskleur of was Afro-Amerikaans. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 33,7 jaar en de meerderheid (85,4%) was volwassen (≥ 18 jaar). In totaal werden 105 (14,6%) patiënten van 12 tot < 18 jaar en 20 (2,8%) patiënten van 65 jaar en ouder geïnccludeerd. De gemiddelde (SD) absolute SALT-score bij baseline varieerde in de behandelingsgroepen van 88,3 (16,87) tot 93,0 (11,50); onder de patiënten zonder alopecia totalis/alopecia universalis bij baseline varieerde de gemiddelde SALT-score van 78,3 tot 87,0. In de behandelingsgroepen hadden de meeste patiënten bij baseline afwijkende wenkbrauwen (83,0%) en wimpers (74,7%). De gemiddelde duur sinds de diagnose van alopecia areata was 6,9 jaar en de gemiddelde duur van de huidige episode van alopecia areata was 2,5 jaar. De randomisatie werd gestratificeerd naar alopecia totalis/alopecia universalis-status, waarbij 46% van de patiënten werd geclassificeerd als alopecia totalis/alopecia universalis gebaseerd op een uitgangss-SALT-score van 100.

Klinische respons

Een significant groter aandeel patiënten bereikte een SALT-respons ≤ 10 met 50 mg ritlecitinib vergeleken met placebo in week 24 (tabel 3). Het SALT-responspercentage ≤ 10 voor 50 mg ritlecitinib nam verder toe in week 48 (figuur 1).

Een significant groter aandeel patiënten bereikte een *Patient's Global Impression of Change* (PGI-C)-respons met 50 mg ritlecitinib vergeleken met placebo in week 24 (tabel 3) met responspercentages die bleven toenemen tot en met week 48 (figuur 1).

Een significant groter aandeel patiënten bereikte een SALT-respons ≤ 20 met 50 mg ritlecitinib vergeleken met placebo in week 24 (tabel 3). Het SALT-responspercentage ≤ 20 nam verder toe bij week 48.

Verbeteringen in teruggroei van de wenkbrauwen en/of wimpers werden gezien in week 24 (tabel 3) met 50 mg ritlecitinib bij patiënten met afwijkende wenkbrauwen en/of wimpers bij de baseline, waarbij verdere toenames werden gezien in week 48.

De behandelingseffecten in week 24 in subgroepen (leeftijd, geslacht, etnische herkomst, regio, gewicht, duur van de ziekte sinds de diagnose, duur van de huidige episode, eerdere farmacologische behandeling) kwamen overeen met de resultaten in de totale onderzoekspopulatie. De behandelingseffecten in week 24 in de subgroep met alopecia totalis/alopecia universalis waren kleiner dan in de subgroep zonder alopecia totalis/alopecia universalis. De behandelingseffecten in week 24 bij adolescenten van 12 tot jonger dan 18 jaar kwamen overeen met de resultaten in de totale onderzoekspopulatie.

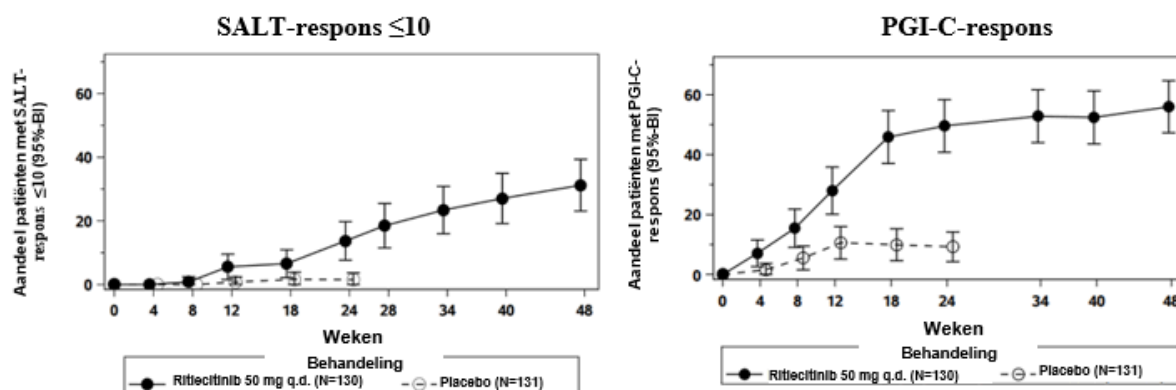
Tabel 3. Werkzaamheidsresultaten van ritlecitinib in week 24

Eindpunt	Ritlecitinib eenmaal daags 50 mg (N=130) % responders	Placebo (N=131) % responders	Verskil met placebo (95%-BI)
SALT-respons $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-respons ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT-respons $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-respons ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA-respons ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Afkortingen: EBA = *eyebrow assessment* (beoordeling van de wenkbrauwen); ELA = *eyelash assessment* (beoordeling van de wimpers); BI = betrouwbaarheidsinterval; N = totaal aantal patiënten; PGI-C = *Patient's Global Impression of Change*; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

- SALT ≤ 10 -responders waren patiënten met haaruitval op de hoofdhuid van $\leq 10\%$. SALT-scores variëren van 0 tot 100, waarbij 0 = geen haaruitval op de hoofdhuid en 100 = totale haaruitval op de hoofdhuid.
- Statistisch significant zonder correctie voor multiplicititeit.
- PGI-C-responders waren patiënten met een score van 'matig verbeterd' of 'aanzienlijk verbeterd' gebaseerd op een 7-puntsschaal van 'aanzienlijk verbeterd' tot 'aanzienlijk verslechterd'.
- SALT ≤ 20 -responders waren patiënten met haaruitval op de hoofdhuid van $\leq 20\%$. SALT-scores variëren van 0 tot 100, waarbij 0 = geen haaruitval op de hoofdhuid en 100 = totale haaruitval op de hoofdhuid.
- Statistisch significant.
- EBA-respons is gedefinieerd als ten minste 2 graden verbetering ten opzichte van baseline of een normale EBA-score op een 4-puntsschaal bij patiënten met afwijkende wenkbrauwen bij de baseline.
- ELA-respons is gedefinieerd als ten minste 2 graden verbetering ten opzichte van baseline of een normale ELA-score op een 4-puntsschaal bij patiënten met afwijkende wimpers bij de baseline.

Figuur 1. SALT-respons ≤ 10 en PGI-C-respons tot en met week 48



Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; N = totaal aantal patiënten; PGI-C = *Patient Global Impression of Change*; q.d. = eenmaal daags; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Litfulo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van alopecia areata (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De absolute orale biologische beschikbaarheid van ritlecitinib is ongeveer 64%. Gebaseerd op orale en intraveneuze toediening van de gelabelde werkzame stof, bedroeg de relatieve hoeveelheid van de teruggevonden gelabelde verbindingen in de urine (oraal/intraveneus) ongeveer 89%, wat wijst op een hoge geabsorbeerde fractie (f_a). De piekplasmaconcentraties worden na meervoudige orale doses binnen 1 uur bereikt. Voedsel heeft geen klinisch significante invloed op de mate van absorptie van ritlecitinib, aangezien een vetrijke maaltijd de C_{max} van ritlecitinib verlaagde met ongeveer 32% en de AUC_{inf} vergrootte met ongeveer 11%. In placebogecontroleerde onderzoeken werd ritlecitinib toegediend zonder rekening te houden met maaltijden (zie rubriek 4.2).

In-vitro is ritlecitinib een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en BCRP. Aangezien ritlecitinib echter een hoge geabsorbeerde fractie (f_a) heeft en zowel de C_{max} als de AUC op een dosisproportionele manier verhoogt/vergroott (bereik enkelvoudige dosis 20-200 mg), hebben P-gp en BCRP naar verwachting geen betekenisvolle invloed op de absorptie van ritlecitinib.

Distributie

Na intraveneuze toediening bedraagt het distributievolume van ritlecitinib ongeveer 74 l. Ongeveer 14% van het circulerende ritlecitinib is gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. De bloed/plasma-distributieratio van ritlecitinib is 1,62. Ritlecitinib is een covalente remmer waarvan is aangetoond dat deze zich bindt aan eiwitten die geen doelwit zijn, zoals MAP2K7, DOCK10, albumine, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 en UGT1A4, waarvan sommige een klinische relevantie kunnen hebben bij interacties tussen geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Biotransformatie

Het metabolisme van ritlecitinib wordt gemedieerd door meerdere isovormen van glutathion-S-transferase (GST: cytosolisch GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1, en microsomale membraan-geassocieerde eiwitten die zijn betrokken bij het metabolisme van eicosanoïde en glutathion [MAPEG]1/2/3) en CYP-enzymen (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 en CYP2C9), waarbij geen enkele

klaringsroute meer dan 25% bijdraagt. Daarom is het onwaarschijnlijk dat geneesmiddelen die een selectieve metabole route remmen invloed hebben op de systemische blootstellingen aan ritlecitinib. Het is onwaarschijnlijk dat de specifieke remmers van transporters leidden tot klinisch relevante veranderingen in de biologische beschikbaarheid van ritlecitinib.

In een humaan onderzoek met radiolabeling was ritlecitinib de meest voorkomende circulerende soort (30,4% van de circulerende radioactiviteit) na orale toediening, met een belangrijke cysteineconjugaatmetaboliet M2 (16,5%), die farmacologisch inactief is.

Eliminatie

Ritlecitinib wordt voornamelijk geëlimineerd via metabole klaringsmechanismen, waarbij ongeveer 4% van de dosis als onveranderde werkzame stof in de urine wordt uitgescheiden. Ongeveer 66% van de radioactief gelabelde dosis ritlecitinib wordt in de urine uitgescheiden en 20% in de feces. Na meervoudige orale doses werd de *steady state* bereikt op ongeveer dag 4 als gevolg van de niet-stationaire farmacokinetiek. De farmacokinetische parameters van de AUC_{tau} en C_{max} bij *steady state* bleken toe te nemen op een ongeveer dosisproportionele manier tot 200 mg, waarbij de gemiddelde terminale halfwaardetijd varieert van 1,3 tot 2,3 uur.

Speciale populaties

Lichaamsgewicht, geslacht, genotype, etnische herkomst en leeftijd

Lichaamsgewicht, geslacht, GST P1, M1 en T1-genotype, etnische herkomst en leeftijd hadden geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan ritlecitinib.

Adolescenten (≥ 12 tot < 18 jaar)

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse was er geen klinisch relevant verschil in blootstellingen aan ritlecitinib tussen adolescentie patiënten en volwassenen.

Kinderen (< 12 jaar)

De farmacokinetiek van ritlecitinib bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld.

Verminderde nierfunctie

De AUC_{24} en C_{max} waren bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] < 30 ml/min) respectievelijk ongeveer 55% en 44% hoger, vergeleken met overeenkomende deelnemers met een normale nierfunctie. Dit werd bevestigd door middel van een farmacokinetische populatieanalyse. Deze verschillen worden niet als klinisch significant beschouwd. Ritlecitinib werd niet onderzocht bij patiënten met een licht (eGFR 60 tot < 90 ml/min) of matig (eGFR 30 tot < 60 ml/min) verminderde nierfunctie. Gebaseerd op de resultaten die werden verkregen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie, wordt bij deze patiënten echter geen klinisch significante toename van de blootstelling aan ritlecitinib verwacht. De eGFR en de classificatie van de nierfunctietoestand van de deelnemers werden gedaan met behulp van de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-formule.

Gebaseerd op de bovenstaande overwegingen hoeft de dosis bij patiënten met een licht, matig of ernstig verminderde nierfunctie niet te worden aangepast. Ritlecitinib is niet onderzocht bij patiënten met ESRD of bij ontvangers van een niertransplantaat (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Patiënten met een matig (Child-Pugh-klasse B) verminderde leverfunctie hadden een toename van 18,5% in de AUC_{24} van ritlecitinib vergeleken met deelnemers met een normale leverfunctie. Ritlecitinib werd niet onderzocht bij patiënten met een licht (Child-Pugh-klasse A) verminderde leverfunctie. Gebaseerd op de resultaten die werden verkregen bij patiënten met een matig verminderde leverfunctie, wordt bij deze patiënten echter geen klinisch significante toename van de blootstelling aan ritlecitinib verwacht. Bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie

hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2). Ritlecitinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig (Child-Pugh-klasse C) verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Verlaagde lymfocytentellingen en afgenomen lymfoïde cellulariteit van organen en weefsels van het immuunsysteem en hematopoëtische systeem werden waargenomen in niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit en werden toegeschreven aan de farmacologische eigenschappen (JAK3/TEC-remming) van ritlecitinib.

Langdurige toediening van ritlecitinib aan Beagle-honden leidde tot het optreden van axonale dystrofie bij systemische blootstellingen van ten minste 7,4 keer de verwachte blootstelling bij patiënten die worden behandeld met 50 mg per dag (gebaseerd op ongebonden AUC₂₄). Axonale dystrofie houdt vermoedelijk verband met binding aan neuronale eiwitten die geen doelwit zijn. Het is niet bekend of axonale dystrofie optrad bij honden bij lagere systemische blootstellingen. Bij een systemische blootstelling die 33 keer boven de verwachte blootstelling bij patiënten behandeld met 50 mg per dag lag (gebaseerd op ongebonden AUC₂₄), ging axonale dystrofie gepaard met neurologische gehooruitval. Hoewel deze bevindingen na stopzetting van de toediening van ritlecitinib bij honden omkeerbaar bleken te zijn, kan een risico bij patiënten met een langdurig toedieningsschema niet volledig worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Genotoxiciteit

Ritlecitinib was niet mutageen in de bacteriële mutageniciteitstest (Ames-test). Ritlecitinib is niet aneugeen of clastogeen bij blootstellingen gelijk aan 130 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC, gebaseerd op de resultaten van de *in-vivo* beenmergmicronucleustest bij ratten.

Carcinogeniciteit

Er werden geen aanwijzingen voor tumorigeniciteit waargenomen in het 6 maanden durende onderzoek bij Tg.ras H2-muizen die ritlecitinib kregen toegediend met blootstellingen gelijk aan 11 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC. In een 2 jaar durend carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd een hogere incidentie van benigne thymomen bij vrouwelijke ratten en benigne folliculaire schildklieradenomen bij mannelijke ratten waargenomen na toediening van ritlecitinib bij blootstellingen gelijk aan 29 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC. Bij deze blootstelling aan ritlecitinib kan een hogere incidentie van maligne thymomen bij vrouwelijke ratten niet worden uitgesloten. Er werden geen aan ritlecitinib gerelateerde thymomen of folliculaire schildklieradenomen waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 6,3 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Ritlecitinib had geen effecten op de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten bij blootstellingen gelijk aan 55 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC. Er werden effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten waargenomen (hoger verlies vóór de innesteling hetgeen leidt tot een lager aantal innestelingsplaatsen en overeenkomende kleinere nestgrootte bij naïeve vrouwelijke ratten gepaard met mannelijke ratten die ritlecitinib toegediend gekregen) bij een blootstelling gelijk aan 55 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke ratten waargenomen bij blootstellingen gelijk aan 14 keer de MRHD op basis van een ongebonden AUC. In een onderzoek naar de vruchtbaarheid bij ratten werden bij geen enkele dosis effecten op de spermatogenese (tellingen, productiesnelheid, motiliteit en morfologie van sperma) waargenomen.

In een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling bij drachtige ratten, leidde orale toediening van ritlecitinib van dracht dag 6 tot 17 tot skeletmisvormingen en -afwijkingen en een lager

geboortegewicht van de foetus bij blootstellingen groter dan of gelijk aan 49 keer de ongebonden AUC bij de MRHD (zie rubriek 4.3). Er waren geen effecten op de embryo-foetale ontwikkeling bij blootstellingen gelijk aan 16 keer de ongebonden AUC bij de MRHD.

In een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling bij drachtige konijnen, leidde orale toediening van ritlecitinib van drachtdag 7 tot 19 tot een lager gemiddeld geboortegewicht van de foetus en hogere incidenties van viscerale misvormingen, skeletmisvormingen en skeletafwijkingen bij blootstellingen gelijk aan 55 keer de ongebonden AUC bij de MRHD (zie rubriek 4.3). Er waren geen effecten op de embryo-foetale ontwikkeling bij blootstellingen gelijk aan 12 keer de ongebonden AUC bij de MRHD.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten resulteerde orale toediening van ritlecitinib van drachtdag 6 tot en met lactatiedag 20 in ontwikkelingstoxiciteit, waaronder een lagere postnatale overleving, een lager lichaamsgewicht van de nakomelingen en secundaire ontwikkelingsachterstanden bij een blootstelling gelijk aan 41 keer de ongebonden AUC bij de MRHD (zie rubriek 4.3). Gefokte vrouwtjes in de F1-generatie vertoonden lagere gemiddelde aantallen corpora lutea bij blootstellingen gelijk aan 41 keer de ongebonden AUC bij de MRHD. Er waren geen effecten op de pre- en postnatale ontwikkeling bij blootstellingen gelijk aan 14 keer de ongebonden AUC bij de MRHD.

In een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten ging orale toediening van ritlecitinib van postnatale dag 10 tot 60 (vergelijkbaar met de leeftijd van zuigeling tot en met adolescent bij de mens) niet gepaard met effecten op het zenuw- of skeletstelsel.

Lactatie

Na toediening van ritlecitinib aan zogende ratten waren de concentraties ritlecitinib in de melk na verloop van tijd hoger dan die in het plasma, waarbij werd bepaald dat de gemiddelde melk tot plasma AUC-ratio 2,2 was (zie rubriek 4.3).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud harde capsule

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Crospovidon
Glyceroldibehenaat

Omhulling harde capsule

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Briljantblauw FCF (E133)

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammonia-oplossing
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) fles met een silicagel droogmiddel en polypropyleen sluiting met 28 harde capsules.

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen met 10 harde capsules. Elke verpakking bevat 30 of 90 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat ritlecitinib in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder overeenstemming bereiken met de nationale bevoegde autoriteit over de inhoud en de indeling van het voorlichtingsprogramma, waaronder communicatiemediën, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsprogramma heeft als doel het vergroten van de kennis over de veiligheidsproblemen van het product, specifiek met betrekking tot infecties (waaronder herpes zoster en ernstige infecties en opportunistische infecties), trombo-embolische voorvallen waaronder diep veneuze trombose, longembolie en arteriële trombose, MACE, maligniteit, neurotoxiciteit en embryo-foetale toxiciteit na blootstelling *in utero*.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar ritlecitinib op de markt wordt gebracht alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat ze ritlecitinib voorschrijven of leveren en alle patiënten/verzorgers die naar verwachting ritlecitinib zullen gebruiken, toegang hebben tot, en de beschikking krijgen over het volgende voorlichtingspakket:

Het voorlichtingsmateriaal voor de arts dient het volgende te bevatten:

- De Samenvatting van de productkenmerken
- Bijsluiter
- Brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Patiëntenkaart (PK)

De brochure voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- Tekst voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat zij patiënten moeten informeren over het belang van de PK.
- *Potentieel risico van infecties (waaronder herpes zoster en ernstige infecties of opportunistische infecties)*
 - Beschrijving dat Litfulo niet mag worden gebruikt door patiënten met een actieve, ernstige infectie.
 - Tekst over het risico van infecties tijdens behandeling met Litfulo.
 - Tekst met de aanbeveling dat rekening dient te worden gehouden met risicofactoren voor infecties wanneer ritlecitinib wordt voorgeschreven, waaronder hogere leeftijd en diabetes,
 - Details over hoe het risico van infectie met specifieke klinische maatregelen moet worden verlaagd (welke laboratoriumparameters dienen te worden gebruikt bij aanvang van de behandeling met Litfulo, screening op tbc en screening op virale hepatitis en tijdelijke onderbreking van Litfulo als een infectie niet reageert op geschikte behandeling totdat de infectie onder controle is gebracht).
 - Vermelding dat het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden tijdens of onmiddellijk vóór de behandeling, met voorbeelden van levende, verzwakte vaccins.
- *Potentieel risico van trombo-embolische voorvallen waaronder diep veneuze trombose, longembolie en arteriële trombose*
 - Beschrijving dat in onderzoeken bij Litfulo voorvallen van veneuze en arteriële trombo-embolie, waaronder MACE, zijn waargenomen.
 - Details over hoe het potentiële risico moet worden verlaagd: Litfulo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolie. Bij patiënten met een vermoeden op trombo-embolisch voorval wordt stopzetting van het gebruik van Litfulo aanbevolen en wordt onmiddellijke herbeoordeling aanbevolen. De risico's en de voordelen van de behandeling dienen te worden afgewogen voordat de behandeling met Litfulo bij patiënten wordt gestart.
- *Potentieel risico van maligniteit*
 - Beschrijving dat maligniteiten, waaronder niet-melanome huidkanker, zijn waargenomen in onderzoeken met Litfulo.
 - Details over hoe het potentiële risico met specifieke klinische maatregelen moet worden verlaagd (dat de risico's en de voordelen van de behandeling met Litfulo dienen te worden afgewogen vóór aanvang van de behandeling bij patiënten met een bekende maligniteit of wanneer voortzetting van de behandeling met Litfulo wordt overwogen bij patiënten die een maligniteit ontwikkelen, en dat periodiek onderzoek van de huid wordt aanbevolen voor patiënten met een verhoogd risico op huidkanker).

- *Potentieel risico van neurotoxiciteit*
 - Beschrijving dat aan ritlecitinib gerelateerde axonale dystrofie is waargenomen in onderzoeken naar chronische toxiciteit bij Beagle-honden bij systemische blootstellingen van ten minste 7,4 keer de verwachte blootstelling bij patiënten die met 50 mg per dag worden behandeld. Bij een systemische blootstelling die 33 keer boven de verwachte blootstelling bij patiënten behandeld met 50 mg per dag lag, ging axonale dystrofie gepaard met neurologisch gehoorverlies. Hoewel deze bevindingen na stopzetting van de toediening van ritlecitinib bij honden omkeerbaar bleken te zijn, kan een risico voor patiënten met een langdurig toedieningsschema niet volledig worden uitgesloten. Beschikbare klinische gegevens hebben geen effect op neurologische of audiologische uitkomsten laten zien.
 - Details over hoe het risico op neurotoxiciteit moet worden verlaagd, behandeling met Litfulo dient te worden gestaakt ingeval onverklaarde neurologische symptomen optreden.
- *Mogelijk risico op embryo-foetale toxiciteit na blootstelling in de baarmoeder*
 - Beschrijving dat er geen of een beperkte hoeveelheid gegevens zijn over het gebruik van Litfulo bij zwangere vrouwen.
 - Details over hoe het risico van blootstelling tijdens de zwangerschap moet worden verlaagd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, gebaseerd op het volgende: Litfulo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 1 maand na het stoppen met Litfulo, en het advies dat patiënten hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk moeten informeren als zij denken dat ze zwanger zijn of als zwangerschap is bevestigd.

Het informatiepakket voor patiënten dient het volgende te bevatten:

- Bijsluiter
- Patiëntenkaart
- **De patiëntenkaart** moet de volgende belangrijke elementen bevatten:
 - Tekst die Litfulo beschrijft (bijv. Wat is Litfulo en waarvoor wordt dit middel gebruikt)
 - Contactgegevens van de voorschrijver van Litfulo.
 - Tekst dat de patiënt de PK altijd bij zich moet hebben en deze moet tonen aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bij hun zorg zijn betrokken (d.w.z. anderen dan voorschrijvers van Litfulo, medewerkers van spoedeisende hulp, enzovoorts).
 - Beschrijving van tekenen/symptomen van infecties die de patiënt moet kennen, zodat hij/zij medische hulp kan inroepen van zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg:
 - Tekst om patiënten en hun beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren over het risico van het toedienen van levende vaccins wanneer deze onmiddellijk vóór en tijdens de behandeling met Litfulo worden gegeven, met voorbeelden van levende vaccins.
 - Herinnering aan het risico op kanker. Met betrekking tot huidkanker een herinnering dat zij hun arts moeten raadplegen als zij nieuwe groei van de huid bemerken.
 - Beschrijving van tekenen/symptomen van trombo-embolische voorvallen, waaronder bloedstolsels in de venen (diep veneuze trombose) of in de longen (longembolie) en bloedstolsels in een ader (arteriële trombose), in het hart (hartaanval), in de hersenen (beroerte) of in het oog (vergaand gezichtsverlies aan een oog) die de patiënt moet kennen, zodat hij/zij onmiddellijk medische hulp van zijn/haar beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg kan inroepen.
 - Tekst dat behandeling met Litfulo dient te worden gestaakt wanneer onverklaarde neurologische symptomen optreden.
 - Tekst dat er geen of beperkte gegevens zijn over het gebruik van Litfulo bij zwangere vrouwen.
 - Beschrijving hoe het risico op blootstelling tijdens de zwangerschap moet worden verlaagd bij vrouwen die zwanger kunnen worden, gebaseerd op het volgende:
 - Litfulo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken

zowel tijdens de behandeling als gedurende 1 maand na stopzetting van het gebruik van Litfulo, en patiënten adviseren om onmiddellijk hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren als ze denken dat ze zwanger zouden kunnen zijn of als de zwangerschap is bevestigd.

- Een herinnering om anticonceptie te gebruiken, dat Litfulo gecontra-indiceerd is tijdens de zwangerschap, en om hun arts te raadplegen als ze zwanger worden op het moment dat zij Litfulo gebruiken.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKING VOOR 50 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Litfulo 50 mg harde capsules
ritlecitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat ritlecitinibtosylaate, overeenkomend met 50 mg ritlecitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet doorsnijden, pletten of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1755/002 30 harde capsules
EU/1/23/1755/003 90 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET FLES VOOR 50 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Litfulo 50 mg harde capsules
ritlecitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat ritlecitinibtosylaate, overkomend met 50 mg ritlecitinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat. (zie bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Niet doorsnijden, pletten of kauwen.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1755/001 28 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN VOOR 50 MG CAPSULES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Litfulo 50 mg harde capsules
ritlecitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG (als logo van de vergunninghouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Litfulo 50 mg harde capsules ritlecitinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als aanvulling op deze bijsluiter zal uw arts u een patiëntenkaart geven. Deze kaart bevat belangrijke informatie over de veiligheid. Het is belangrijk dat u op de hoogte bent van deze informatie. Houd deze patiëntenkaart bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Litfulo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Litfulo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Litfulo bevat de werkzame stof ritlecitinib. Het wordt gebruikt om ernstige alopecia areata te behandelen bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder. Alopecia areata is een ziekte waarbij het eigen afweersysteem van het lichaam haarzakjes aanvalt, hetgeen ontsteking veroorzaakt die leidt tot haaruitval op de hoofdhuid, in het gezicht en/of op andere delen van het lichaam.

Litfulo werkt door de activiteit van enzymen te verlagen. Deze enzymen worden JAK3- en TEC-kinasen genoemd en zijn betrokken bij ontsteking bij de haarzakjes. Dit vermindert de ontsteking, wat leidt tot teruggroei van het haar bij patiënten met alopecia areata.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige aanhoudende infectie, waaronder tuberculose.
- U heeft ernstige leverproblemen.
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding (zie de rubriek 'Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid').

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen, vóór en tijdens uw behandeling met Litfulo, contact op met uw arts of apotheker:

- U heeft een infectie (mogelijke verschijnselen kunnen zijn: koorts, zweten, koude rillingen, spierpijn, hoesten, kortademigheid, bloed in uw slijm, gewichtsverlies, diarree, maagpijn, brandend gevoel tijdens het plassen, vaker plassen dan gewoonlijk, zeer vermoeid gevoel). Litfulo kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen en zo een bestaande infectie verergeren of de kans op een nieuwe infectie vergroten.
- U heeft diabetes of bent ouder dan 65 jaar. U kunt een hoger risico hebben op het krijgen van infecties.
- U heeft tuberculose of u heeft tuberculose gehad, of u bent in nauw contact geweest met iemand met tuberculose, of u verblijft of reist in gebieden waar tuberculose zeer vaak voorkomt. Uw arts zal u vóór het starten van de behandeling met Litfulo testen op tuberculose. Het kan zijn dat hij/zij u tijdens de behandeling opnieuw wil testen.
- U heeft ooit een herpesinfectie (zoals waterpokken of gordelroos) gehad, want Litfulo kan ervoor zorgen dat die terugkomt. Vertel het uw arts als u een pijnlijke huiduitslag met blaren krijgt, want dit kan een teken van gordelroos zijn.
- U heeft ooit hepatitis B of hepatitis C gehad. Uw arts zal u vóór het starten van de behandeling met Litfulo testen op hepatitis. Het kan zijn dat hij/zij u tijdens de behandeling opnieuw wil testen.
- U heeft kanker of u heeft een vorm van kanker gehad – het is niet duidelijk of Litfulo de kans op kanker verhoogt. Uw arts zal met u bespreken of behandeling met dit geneesmiddel geschikt is en of er tijdens de behandeling controles, waaronder regelmatige huidcontroles, nodig zijn.
- U heeft bloedpropjes (stolsels) gehad in de aderen van uw benen (diep veneuze trombose) of van uw longen (longembolie). Vertel het uw arts als u last krijgt van een pijnlijk gezwollen been, pijn op de borst of kortademigheid, want dit kunnen tekenen zijn van bloedpropjes in de aderen.
- U heeft bloedpropjes in een slagader in het oog (retinale occlusie) of het hart (hartaanval) gehad. Vertel het uw arts als u last van acute veranderingen in uw gezichtsvermogen (wazig zien, gedeeltelijk of volledig verlies van het gezichtsvermogen), pijn op de borst, kortademigheid heeft, want deze veranderingen kunnen een verschijnsel van bloedpropjes in de slagaderen zijn.
- U bent onlangs gevaccineerd of u bent van plan u te laten vaccineren (immunisatie) – dit is omdat bepaalde vaccins (levende vaccins) niet worden aanbevolen terwijl u Litfulo gebruikt. Vraag uw arts om na te gaan of u bij bent met uw vaccinaties en of u aanvullende vaccinaties nodig heeft, waaronder vaccinatie voor gordelroos, vóór de behandeling met Litfulo.
- U heeft onverklaarde verschijnselen die worden veroorzaakt door een probleem met het zenuwstelsel terwijl u Litfulo gebruikt. Uw arts zal met u bespreken of de behandeling moet worden stopgezet.

Aanvullende controletests

Uw arts zal vóór en ongeveer 4 weken na aanvang van uw behandeling met Litfulo bloedonderzoek laten uitvoeren om te controleren of u een laag aantal witte bloedcellen of een laag aantal bloedplaatjes heeft en kan uw behandeling indien nodig aanpassen.

Kinderen

Dit geneesmiddel is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar omdat de veiligheid en voordelen van Litfulo niet zijn vastgesteld voor deze groep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Litfulo nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts of apotheker, voordat u Litfulo inneemt, als u geneesmiddelen inneemt voor de behandeling van:

- angst- of slaapproornissen (zoals midazolam),

- hartritmeproblemen (zoals kinidine),
- jicht (zoals colchicine),
- afstoting bij een orgaantransplantatie (zoals ciclosporine, everolimus, tacrolimus en sirolimus),
- migraine (zoals dihydro-ergotamine en ergotamine),
- schizofrenie en chronische psychose (zoals pimozide),
- astma (zoals theofylline),
- spierspasmen (zoals tizanidine),
- aandoening met een onbekende oorzaak, waarbij bindweefsel in de longen wordt gevormd, waardoor de longen minder goed werken, met als verschijnsel kortademigheid (idiopathische longfibrose) (zoals pirfenidon).

Litfulo kan de hoeveelheid van deze geneesmiddelen in uw bloed verhogen.

Is een van de bovenstaande situaties op u van toepassing? Of twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Litfulo inneemt.

Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie bij vrouwen

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens uw behandeling met Litfulo en gedurende minimaal één maand na de laatste dosis van uw behandeling. Uw arts kan u advies geven over geschikte anticonceptiemethoden.

Zwangerschap

Gebruik Litfulo niet als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Dit geneesmiddel kan schade toebrengen aan de zich ontwikkelende baby. Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger wordt of als u denkt zwanger te zijn tijdens de behandeling.

Borstvoeding

Gebruik Litfulo niet in de periode dat u borstvoeding geeft, omdat het niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt en of het met moedermelk gevoede baby schade toebrengt. U moet samen met uw arts beslissen of u borstvoeding gaat geven of dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Vruchtbaarheid

Het is onbekend of Litfulo de vruchtbaarheid vermindert bij mannen of vrouwen die zwanger kunnen worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Litfulo heeft geen of een beperkte invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Litfulo bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 50 mg eenmaal daags, ingenomen via de mond.

U moet uw capsule in zijn geheel met water doorslikken. U mag de capsule niet openen, pletten of kauwen voordat u hem doorslikt, omdat dit invloed kan hebben op hoeveel geneesmiddel in uw lichaam komt.

U kunt de capsule met of zonder voedsel innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Heeft u te veel van dit middel ingenomen? Neem dan contact op met uw arts. U kunt een aantal bijwerkingen krijgen die zijn beschreven in rubriek 4.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis niet heeft ingenomen, neem deze dan in zodra u eraan denkt, behalve wanneer de tijd tot u uw volgende dosis moet innemen korter is dan 8 uur.
- Als de tijd tot u uw volgende dosis moet innemen korter is dan 8 uur, sla de overgeslagen dosis dan gewoon over en neem uw volgende dosis op het normale geplande tijdstip in.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

U moet niet stoppen met het innemen van Litfulo zonder dit met uw arts te bespreken.

Als u een korte periode (niet langer dan 6 weken) moet stoppen met het innemen van Litfulo, is het risico op uitval van het haar op uw hoofdhuid laag.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts en roep onmiddellijk medische hulp in als u klachten krijgt zoals:

- gordelroos (herpes zoster), een pijnlijke huiduitslag met blaren met of zonder koorts
- netelroos (urticaria), een jeukende huiduitslag

Andere bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infecties van de neus, keel of de luchtpijp
- Diarree
- Duizeligheid
- (Jeugd)puistjes (acne)
- Huiduitslag (andere huiduitslag dan netelroos en gordelroos)
- Ontsteking (zwellings) van de haarzakjes, hetgeen kan jeuken of pijn doen (folliculitis)
- Toename van een enzym dat creatinekinase wordt genoemd. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek (bloed creatinekinase verhoogd)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Laag aantal bloedplaatjes. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek (plaatjestelling verlaagd)

- Laag aantal witte bloedcellen. Dit kan worden aangetoond met bloedonderzoek (lymfocytentelling verlaagd)
- Toename van leverenzymen in het bloed (ALAT en ASAT verhoogd)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos, fles of blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ritlecitinib.
Elke harde capsule bevat ritlecitinibtosylaate, overeenkomend met 50 mg ritlecitinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud harde capsule: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, crospovidon, glyceroldibehenaat (zie rubriek 2 'Litfulo bevat lactosemonohydraat').
Omhulling harde capsule: hypromellose (E464), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), briljantblauw FCF (E133).
Drukinkt: schellak, propyleenglycol, geconcentreerde ammonia-oplossing, zwart ijzeroxide (E172), kaliumhydroxide.

Hoe ziet Litfulo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Litfulo 50 mg ondoorzichtige harde capsules hebben een geel lichaam en een blauwe dop, ongeveer 16 mm lang en 6 mm breed, waarvan het lichaam is bedrukt met 'RCB 50' en de dop is bedrukt met 'Pfizer' in zwart.

De 50 mg hard capsules worden geleverd in hogedichtheidspolyethyleen (HDPE) flessen met een polypropyleen sluiting met 28 harde capsules of in OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen met 30 of 90 harde capsules. De fles bevat een silicagel droogmiddel dat wordt gebruikt om de capsules droog te houden. Slik het droogmiddel niet in.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.