

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Litfulo 50 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder ritlecitinibtosylat tilsvarende 50 mg ritlecitinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver harde kapsel inneholder 21,27 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Ugjennomsiktige harde kapsler, ca. 16 mm lange og 6 mm brede, gul hoveddel og blå hette. Hoveddelen er påtrykket "RCB 50" og hetten er påtrykket "Pfizer" i svart.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Litfulo er indisert til behandling av alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør initieres og overvåkes av spesialist som har erfaring med diagnostisering og behandling av alopecia areata.

Dosering

Den anbefalte dosen er 50 mg én gang daglig.

Nytte-risiko-forholdet ved behandlingen bør vurderes på nytt med jevne mellomrom på individuell basis.

Seponering bør vurderes hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte etter 36 uker.

Tabell 1. Laboratorieundersøkelser og overvåkingsveiledning

Laboratorieundersøkelser	Overvåkingsveiledning	Tiltak
Blodplater	Før behandlingsstart, 4 uker etter oppstart og deretter i henhold til rutinemessig pasientbehandling.	Behandlingen bør seponeres ved antall blodplater på $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Lymfocytter		Behandlingen bør avbrytes hvis ALC er $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, og den kan først startes igjen når ALC har kommet over denne verdien.

Forkortelse: ALC = absolutt lymfocytverdi

Behandlingsstart

Behandling med ritlecitinib skal ikke startes opp hos pasienter med absolutt lymfocytverdi (ALC) på $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ eller antall blodplater $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (se pkt. 4.4).

Avbrudd i eller seponering av behandling

Hvis en pasient får en alvorlig infeksjon eller opportunistisk infeksjon, skal ritlecitinib avbrytes til infeksjonen er under kontroll (se pkt. 4.4).

Avbrudd i eller seponering av behandling kan være nødvendig for å håndtere hematologiske avvik som beskrevet i tabell 1.

Hvis behandlingen må avbrytes, er det lav risiko for betydelig tap av nyutvokst hår på hodet etter et midlertidig avbrudd i behandlingen på under 6 uker.

Glemte doser

Hvis en dose glemmes, bør pasientene rådes til å ta dosen så snart som mulig, hvis ikke det er mindre enn 8 timer til neste dose. I så fall skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Ritlecitinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresykdom på sluttstadiet (ESRD) eller hos pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjoner, og anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Ritlecitinib er kontraindisert hos pasienter med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år. Det finnes begrensede data for pasienter ≥ 65 år.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos unge mellom 12 og < 18 år.

Sikkerhet og effekt av Litfulo hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Litfulo skal tas én gang daglig med eller uten mat.

Kapslene skal svelges hele. De skal ikke knuses, deles eller tygges, ettersom disse administrasjonsmåtene ikke er undersøkt i kliniske studier.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktive alvorlige infeksjoner, inkludert tuberkulose (TB) (se pkt. 4.4).
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige infeksjoner

Alvorlige infeksjoner er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib. De hyppigste alvorlige infeksjonene har vært appendisitt, covid-19-infeksjoner (inkludert pneumoni) og sepsis. Behandling med ritlecitinib skal ikke startes opp hos pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon (se pkt. 4.3).

Risiko og nytte av behandlingen skal vurderes hos pasienter:

- med kronisk eller tilbakevendende infeksjon
- som har vært eksponert for tuberkulose (TB)
- som tidligere har hatt en alvorlig eller opportunistisk infeksjon
- som har bodd eller reist i områder med endemisk TB eller mykoser, eller
- med underliggende tilstander som kan predisponere for infeksjoner

Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til utvikling av tegn og symptomer på infeksjon under og etter behandling med ritlecitinib. Behandlingen skal avbrytes hvis en pasient utvikler en alvorlig eller opportunistisk infeksjon. En pasient som utvikler en ny infeksjon under behandlingen med ritlecitinib, skal gjennomgå umiddelbar og full diagnostisk testing som egner seg for en pasient med nedsatt immunforsvar, egnet antimikrobiell behandling skal startes opp, og pasienten skal overvåkes nøye. Hvis behandlingen med ritlecitinib avbrytes, kan den startes opp igjen så snart infeksjonen er under kontroll.

Ettersom det generelt er høyere forekomst av infeksjoner hos eldre og hos diabetespasienter, bør det utvises forsiktighet ved behandling av eldre og diabetespasienter, og man bør være spesielt oppmerksom på forekomsten av infeksjoner.

Tuberkulose

Pasienter bør screenes for TB før oppstart av behandling med ritlecitinib. Ritlecitinib skal ikke gis til pasienter med aktiv TB (se pkt. 4.3). Behandling mot TB skal startes opp før behandling med ritlecitinib startes opp hos pasienter med en ny diagnose med latent TB eller tidligere ubehandlet latent TB. Hos pasienter med en negativ latent TB-test, skal behandling mot TB likevel vurderes hos høyrisikogrupper før behandling med ritlecitinib startes opp, og screening av pasienter med høy risiko for TB under behandling med ritlecitinib bør vurderes.

Reaktivering av virus

Reaktivering av virus, inkludert tilfeller med reaktivering av herpesvirus (f.eks. herpes zoster), er rapportert (se pkt. 4.8). Hvis en pasient utvikler herpes zoster, kan et midlertidig avbrudd i behandlingen vurderes til situasjonen er løst.

Screening for virushepatitt bør utføres i henhold til kliniske retningslinjer før oppstart av behandling med ritlecitinib. Pasienter med hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon ble ekskludert fra studier med ritlecitinib. Det anbefales å følge med på reaktivering av virushepatitt under behandling med ritlecitinib i henhold til kliniske retningslinjer. Hvis det er evidens for reaktivering, bør en lege som har spesialisert seg på leversykdommer, konsulteres.

Malignitet (inkludert ikke-melanom hudkreft)

Maligniteter, inkludert ikke-melanom hudkreft (non-melanoma skin cancer; NMSC), er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib.

Det er ikke kjent om selektiv JAK3-hemming kan være forbundet med bivirkninger av hemming av januskinase (JAK) som hovedsakelig involverer JAK1 og JAK2. I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos revmatoid artritt (RA)-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av maligniteter, særlig lungekreft, lymfom og NMSC, med tofacitinib sammenlignet med tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere.

Det foreligger begrensede kliniske data for å vurdere potensiell sammenheng mellom eksponering for ritlecitinib og utvikling av maligniteter. Langsiktige sikkerhetsevalueringer pågår. Risiko og nytte med ritlecitinib-behandling bør vurderes før oppstart av behandling eller før behandlingen fortsetter, hos pasienter med en annen kjent malignitet enn en vellykket behandlet NMSC eller livmorhalskreft.

Regelmessige hudundersøkelser anbefales hos pasienter som har økt risiko for hudkreft.

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE)

Hendelser med venøs og arteriell tromboembolisme, inkludert MACE, er rapportert hos pasienter som får ritlecitinib.

Det er ikke kjent om selektiv JAK3-hemming kan være forbundet med bivirkninger av JAK-hemming som hovedsakelig involverer JAK1 og JAK2. I en stor randomisert, aktiv-kontrollert studie av tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos RA-pasienter som er 50 år og eldre, med minst én ekstra kardiovaskulær risikofaktor, ble det observert en høyere frekvens av MACE, definert som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardinfarkt og ikke-dødelig hjerneslag, og en doseavhengig høyere frekvens av venøs tromboembolisme, inkludert DVT og lungeemboli, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Langtids sikkerhetsevalueringer av ritlecitinib pågår. Ritlecitinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme. Hos pasienter der det foreligger mistanke om en tromboembolisk hendelse, anbefales seponering av ritlecitinib og umiddelbar ny evaluering. Risiko og nytte ved behandling med ritlecitinib bør vurderes før behandling igangsettes.

Nevrologiske hendelser

Ritlecitinib-relatert aksonal dystrofi er observert i studier av kronisk toksisitet på beaglehund (se pkt. 5.3). Behandling med ritlecitinib bør seponeres dersom uforklarlige nevrologiske symptomer forekommer.

Hematologiske avvik

Behandling med ritlecitinib var forbundet med reduksjon i antall lymfocytter og blodplater (se pkt. 4.8). Før oppstart av behandling med ritlecitinib bør det gjennomføres telling av ALC og antall blodplater. Behandling med ritlecitinib skal ikke startes opp hos pasienter med $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ eller med antall blodplater $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Etter oppstart av behandling med ritlecitinib, anbefales det å avbryte eller seponere behandlingen basert på avvik i ALC og antall blodplater (se pkt. 4.2). Telling av ALC og antall blodplater anbefales 4 uker etter oppstart av behandling med ritlecitinib, og deretter i henhold til rutinemessig pasientbehandling.

Vaksinasjoner

Det foreligger ingen data om responsen på vaksinasjon hos pasienter som får ritlecitinib. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås under eller umiddelbart før behandling med ritlecitinib. Før behandling med ritlecitinib startes opp, anbefales det at pasientene får aktuelle vaksiner, inkludert profylaktiske herpes zoster-vaksiner, i samsvar med gjeldende retningslinjer for vaksinerings.

Eldre

Det finnes begrensede data for pasienter ≥ 65 år. Alder så ut til å være en risikofaktor for lavere ALC hos pasienter ≥ 65 år.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers potensiale til å påvirke farmakokinetikken til ritlecitinib

Samtidig administrering av flere 200 mg-doser med itraconazol, en kraftig CYP3A-hemmer, økte arealet under kurven (AUC_{inf}) til ritlecitinib med ca. 15 %. Dette anses ikke som klinisk signifikant, og dosejustering er derfor ikke nødvendig når ritlecitinib administreres samtidig med CYP3A-hemmere.

Samtidig administrering av flere 600 mg-doser med rifampicin, en kraftig induktor av CYP-enzymmer, reduserte AUC_{inf} til ritlecitinib med ca. 44 %. Dette anses ikke som klinisk signifikant, og dosejustering er derfor ikke nødvendig når ritlecitinib administreres samtidig med induktorer av CYP-enzymmer.

Ritlecitinibs potensiale til å påvirke farmakokinetikken til andre legemidler

Flere doser med 200 mg ritlecitinib én gang daglig økte AUC_{inf} og C_{max} til midazolam, et CYP3A4-substrat, med henholdsvis ca. 2,7 ganger og 1,8 ganger. Ritlecitinib er en moderat hemmer av CYP3A. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ritlecitinib og CYP3A-substrater (f.eks. kinidin, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid), der moderate konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger. Anbefalinger om dosejustering av CYP3A-substratet (f.eks. kolkisin, everolimus, takrolimus, sirolimus) bør vurderes.

Flere doser med 200 mg ritlecitinib én gang daglig økte AUC_{inf} og C_{max} til koffein, et CYP1A2-substrat, med henholdsvis ca. 2,7 ganger og 1,1 ganger. Ritlecitinib er en moderat hemmer av CYP1A2. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ritlecitinib og andre CYP1A2-substrater (f.eks. tizanidin), der moderate konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger. Anbefalinger om dosejustering av CYP1A2-substratet (f.eks. teofyllin, pirfenidon) bør vurderes.

Samtidig administrering av en enkeltdose på 400 mg ritlecitinib økte AUC_{inf} av sumatriptan (et organisk kationtransportør [OCT]1-substrat) med ca. 1,3 til 1,5 ganger i forhold til en sumatriptan-dose gitt alene. Økningen i sumatriptan-eksponering anses ikke som klinisk relevant. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ritlecitinib og OCT1-substrater, der små konsentrasjonsendringer kan føre til alvorlige bivirkninger.

Ritlecitinib ga ikke klinisk signifikante endringer i eksponeringene for orale prevensjonsmidler (f.eks. etinyløstradiol eller levonorgestrel), CYP2B6-substrater (f.eks. efavirenz), CYP2C-substrater (f.eks. tolbutamid) eller substrater for organisk aniontransportør (OAT)P1B1, brystkreftresistensprotein (BCRP) og OAT3 (f.eks. rosuvastatin).

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Ritlecitinib anbefales ikke hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon. Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i 1 måned etter den siste Litfulo-dosen.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ritlecitinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Ritlecitinib var teratogent hos rotter og kaniner ved høye doser (se punkt 5.3). Litfulo er kontraindisert ved graviditet (se punkt 4.3).

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ritlecitinib i melk (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Litfulo er kontraindisert ved amming (se punkt 4.3).

Fertilitet

Effekten av ritlecitinib på human fertilitet er ikke evaluert. Det var ingen effekter på fertilitet hos rotter ved klinisk relevante eksponeringer (se punkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Litfulo har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré (9,2 %), akne (6,2 %), infeksjoner i øvre luftveier (6,2 %), urtikaria (4,6 %), utslett (3,8 %), follikulitt (3,1 %) og svimmelhet (2,3 %).

Bivirkningstabell

Totalt 1 630 pasienter ble behandlet med ritlecitinib i placebokontrollerte studier av alopecia areata, noe som representerer 2 303 pasientår med eksponering. Tre placebokontrollerte studier ble integrert (130 deltakere som fikk 50 mg én gang daglig, og 213 deltakere som fikk placebo) for å vurdere sikkerheten til ritlecitinib sammenlignet med placebo i opptil 24 uker etter behandlingsstart.

Tabell 2 lister opp alle bivirkninger observert i placebokontrollerte studier av alopecia areata, angitt etter organklasse og frekvens, med følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2. Bivirkninger

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Herpes zoster Follikulitt Infeksjoner i øvre luftveier	
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	
Hud- og underhudssykdommer	Akne Urtikaria Utslett	
Undersøkelser	Økt kreatinfosfokinase i blodet	Redusert antall blodplater Redusert antall lymfocytter Økt alaninaminotransferase > 3 × ULN ^a Økt aspartataminotransferase > 3 × ULN ^a

a. Inkluderer endringer oppdaget under laboratorieovervåking

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, er infeksjoner samlet sett rapportert hos 31 % av pasientene (80,35 per 100 pasientår) som fikk placebo, og 33 % av pasientene (74,53 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 50 mg. I studie AA-I, i opptil 48 uker, ble infeksjoner samlet sett rapportert hos 51 % av pasientene (89,32 per 100 pasientår) som ble behandlet med ritlecitinib 50 mg eller mer.

Blant alle pasientene som ble fikk ritlecitinib i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo, ble infeksjoner samlet sett rapportert hos 45,4 % av pasientene (50,02 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer. De fleste infeksjonene var av mild eller moderat alvorlighet.

I de placebokontrollerte studiene var prosentandelen pasienter som rapporterte om en infeksjonsrelatert bivirkning med herpes zoster på 1,5 % i gruppen som fikk ritlecitinib 50 mg, sammenlignet med 0 i placebogruppen. Alle herpes zoster-hendelser var ikke-alvorlige. 1 pasient som fikk ritlecitinib 200/50 mg (200 mg én gang daglig i 4 uker etterfulgt av 50 mg én gang daglig), fikk en varicella zoster-virusinfeksjon som oppfylte kriteriene for en opportunistisk infeksjon (herpes zoster med flere dermatom). I studie AA-I, i opptil 48 uker, var det 2,3 % av pasientene (2,61 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer, som rapporterte om herpes zoster. Blant alle pasientene som fikk ritlecitinib i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo, var andelen herpes zoster 1,10 per 100 pasientår hos pasienter som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer.

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, ble ingen alvorlige infeksjoner rapportert hos pasienter som fikk placebo eller ritlecitinib 50 mg. Andelen og raten av alvorlige infeksjoner hos pasienter som fikk ritlecitinib 200/50 mg, var på 0,9 % (2,66 per 100 pasientår). I studie AA-I, i opptil 48 uker, ble alvorlige infeksjoner rapportert hos 0,8 % av pasienter (0,86 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer. Blant alle pasientene som fikk ritlecitinib i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo, var andelen og raten av alvorlige infeksjoner med ritlecitinib 50 mg eller mer på 0,8 % (0,59 per 100 pasientår).

Oppportunistiske infeksjoner

Oppportunistiske infeksjoner med herpes zoster med flere dermatom ble rapportert hos 1 pasient (0,50 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 200/50 mg i de placebokontrollerte studiene. Slike infeksjoner ble ikke rapportert hos noen pasienter i studie AA-I, i opptil 48 uker, men hos 2 pasienter (0,09 per 100 pasientår) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo. Tilfellene med oppportunistisk herpes zoster var av mild eller moderat alvorlighet.

Redusert antall lymfocytter

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, og i studie AA-I, i opptil 48 uker, var behandling med ritlecitinib forbundet med en reduksjon i antall lymfocytter. Maksimal effekt på lymfocytter ble observert innen 4 uker. Etter dette forble lymfocytantallet stabilt på et lavere nivå ved fortsatt behandling. Blant alle pasientene som fikk ritlecitinib i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo, oppsto bekreftet $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ hos 2 deltakere ($< 0,1 \%$) som fikk ritlecitinib 50 mg.

Redusert antall blodplater

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, og i studie AA-I, i opptil 48 uker, var behandling med ritlecitinib forbundet med en reduksjon i antall blodplater. Maksimal effekt på blodplater ble observert innen 4 uker. Etter dette forble antall blodplater stabilt på et lavere nivå ved fortsatt behandling. Blant alle pasientene som fikk ritlecitinib i den integrerte sikkerhetsanalysen, inkludert langtidsstudien og en studie av vitiligo, hadde 1 pasient ($< 0,1 \%$) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer, et bekreftet antall blodplater på $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Økte verdier for kreatinfosfokinase (CPK)

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, ble hendelser med økt CPK i blodet rapportert hos 2 pasienter (1,5 %) som fikk ritlecitinib 50 mg. I studie AA-I, i opptil 48 uker, ble hendelser med økt CPK i blodet rapportert hos 3,8 % av pasientene som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer. Økte verdier for $CPK > 5 \times$ øvre normalgrense (ULN) ble rapportert hos 2 (0,9 %) av pasientene som fikk placebo, og 5 (3,9 %) av pasientene som fikk ritlecitinib 50 mg. I studie AA-I, i opptil 48 uker, ble økte verdier for $CPK > 5 \times$ ULN rapportert hos 6,6 % av pasientene som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer. De fleste tilfellene av økte verdier var forbigående, og ingen førte til seponering.

Forhøyede transaminaser

I de placebokontrollerte studiene, i opptil 24 uker, ble hendelser med økte ALAT- og ASAT-verdier ($> 3 \times$ ULN) rapportert hos henholdsvis 3 pasienter (0,9 %) og 2 pasienter (0,6 %) som fikk ritlecitinib 50 mg eller mer. De fleste tilfellene av økte verdier var forbigående, og ingen førte til seponering.

Pediatrik populasjon

Totalt 181 ungdommer (12 til < 18 år) ble inkludert i placebokontrollerte studier av ritlecitinib som behandling ved alopecia areata.

Sikkerhetsprofilen som ble observert hos ungdom, var tilsvarende som hos den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I placebokontrollerte studier ble det administrert en oral enkeltdose på opptil 800 mg ritlecitinib og flere orale doser på 400 mg ritlecitinib daglig i 14 dager. Ingen spesifikke toksisiteter ble identifisert.

Ved en overdosering anbefales det at pasienten overvåkes med henblikk på tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.8). Det finnes ingen spesifikk motgift ved overdosering med ritlecitinib. Behandlingen bør være symptomatisk og støttende.

Farmakokinetiske (PK) data opptil en oral enkeltdose på 800 mg hos friske frivillige voksne personer viser at mer enn 90 % av den administrerte dosen forventes å være eliminert i løpet av 48 timer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, Januskinase-hemmere (JAK-hemmere), ATC-kode: L04AF08

Virkningsmekanisme

Ritlecitinib hemmer januskinase (JAK) 3 og tyrosinkinase uttrykt i hepatocellulært karsinom (TEC)-familien irreversibelt og selektivt ved å blokkere adenosintrifosfat (ATP)-bindestedet. Når det gjelder celler, hemmer ritlecitinib spesifikt signalene fra vanlige γ -cytokiner (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 og IL-21) gjennom JAK 3-avhengige vanlige γ -kjedereseptorer. I tillegg hemmer ritlecitinib TEC-familien med kinaser, noe som gir redusert cytolytisk aktivitet i NK-celler og CD8⁺-T-celler.

Både JAK 3- og TEC-familiemedierte signalveier er involvert i alopecia areata-patogenese, selv om man ennå ikke har forstått den fullstendige patofysiologien.

Farmakodynamiske effekter

Lymfocytundergrupper

Hos pasienter med alopecia areata var behandling med ritlecitinib forbundet med doseavhengige tidlige reduksjoner av absolutte lymfocyttnivåer, T-lymfocytter (CD3) og T-lymfocytundergrupper (CD4 og CD8). Etter den innledende reduksjonen ble nivåene delvis gjenopprettet og holdt seg stabile i opptil 48 uker. Det ble ikke observert noen endring i B-lymfocytter (CD19) i noen behandlingsgruppe. Det var en doseavhengig tidlig reduksjon i NK-celler (CD16/56), som holdt seg stabil på et lavere nivå opptil uke 48.

Immunoglobuliner

Hos pasienter med alopecia areata var ikke behandling med ritlecitinib forbundet med klinisk signifikante endringer i immunoglobulin (Ig)G, IgM eller IgA opptil uke 48, noe som tyder på en mangel på systemisk humoral immunsuppresjon.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til ritlecitinib ble evaluert i en pivotal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (studie AA-I) med pasienter med alopecia areata i alderen 12 år og eldre med ≥ 50 % tap av hodehår, inkludert alopecia totalis og alopecia universalis. Doserresponsen på ritlecitinib ble også evaluert i denne studien. Studiebehandlingsperioden besto av en placebokontrollert 24-ukersperiode og en 24-ukers forlengelsesperiode. Studie AA-I evaluerte totalt 718 pasienter, som ble randomisert til ett av følgende behandlingsregimer i 48 uker: 1) 200 mg én gang daglig i 4 uker etterfulgt av 50 mg én gang daglig i 44 uker, 2) 200 mg én gang daglig i 4 uker etterfulgt av 30 mg én gang daglig i 44 uker, 3) 50 mg én gang daglig i 48 uker, 4) 30 mg én gang daglig i 48 uker, 5) 10 mg én gang daglig i 48 uker, 6) placebo i 24 uker etterfulgt av 200 mg én gang daglig i 4 uker og 50 mg én gang daglig i 20 uker eller 7) placebo i 24 uker etterfulgt av 50 mg i 24 uker.

Denne studien undersøkte som primært utfall andelen deltakere som oppnådde en SALT (Severity of Alopecia Tool)-score på ≤ 10 (90 % eller mer av hodebunnen dekket av hår) ved uke 24. I tillegg undersøkte denne studien pasientens PGI-C (Patient's Global Impression of Change)-respons ved

uke 24 som det viktigste sekundære utfallet. Den undersøkte også SALT-score på ≤ 20 (80 % eller mer av hodebunnen dekket av hår) ved uke 24 og forbedringer i gjenvekst av øyenbryn og/eller øyenvipper ved uke 24 som sekundære utfall.

Baselinekarakteristikker

Mannlige eller kvinnelige pasienter i alderen 12 år og eldre ble vurdert i studie AA-I. Alle pasientene hadde alopecia areata med ≥ 50 % tap av hodehår (SALT [Severity of Alopecia Tool]-score ≥ 50) uten evidens på gjenvekst av terminalhår i løpet av de siste 6 månedene og med det gjeldende tilfellet av tap av hodehår på ≤ 10 år og ingen annen kjent årsak til hårtap (f.eks. androgen alopecia).

Samlet sett bestod behandlingsgruppene av 62,1 % kvinner, 68,0 % hvite, 25,9 % asiatiske og 3,8 % mørkhudete av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 33,7 år, og de fleste (85,4 %) var voksne (≥ 18 år). Totalt 105 (14,6 %) pasienter i alderen 12 til < 18 år og 20 (2,8%) pasienter i alderen 65 år og eldre deltok. Gjennomsnittlig (SD) absolutt SALT-score ved baseline var fra 88,3 (16,87) til 93,0 (11,50) på tvers av behandlingsgruppene. Blant pasienter uten alopecia totalis / alopecia universalis ved baseline var gjennomsnittlig SALT-score fra 78,3 til 87,0. De fleste pasientene hadde unormale øyenbryn (83,0 %) og øyenvipper (74,7 %) ved baseline på tvers av behandlingsgruppene. Median tid siden alopecia areata-diagnosen ble stilt var 6,9 år, og median varighet på den gjeldende alopecia areata-episoden var 2,5 år. Randomiseringen ble stratifisert etter alopecia totalis- / alopecia universalis-status, og 46 % av pasientene klassifiserte som alopecia totalis / alopecia universalis basert på en SALT-score på 100 ved baseline.

Klinisk respons

En signifikant større andel pasienter oppnådde en SALT ≤ 10 -respons med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uke 24 (tabell 3). SALT ≤ 10 -responsraten for ritlecitinib 50 mg økte ytterligere ved uke 48 (figur 1).

En signifikant større andel pasienter oppnådde en PGI-C (Patient's Global Impression of Change)-respons med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uke 24 (tabell 3), og responsratene fortsatte å øke frem til uke 48 (figur 1).

En signifikant større andel pasienter oppnådde en SALT ≤ 20 -respons med ritlecitinib 50 mg sammenlignet med placebo ved uke 24 (tabell 3). SALT ≤ 20 -responsraten økte ytterligere ved uke 48.

Bedringer i gjenvekst av øyenbryn og/eller øyenvipper ble sett ved uke 24 (tabell 3) med ritlecitinib 50 mg blant pasienter med unormale øyenbryn og/eller øyenvipper ved baseline, og det ble sett ytterligere økninger ved uke 48.

Behandlingseffekten ved uke 24 hos undergrupper (alder, kjønn, etnisitet, region, vekt, sykdomsvarighet siden diagnosen ble stilt, varighet på gjeldende tilfelle av hårtap, tidligere farmakologisk behandling) var i samsvar med resultatene i den generelle studiepopulasjonen. Behandlingseffekten ved uke 24 hos undergruppen alopecia totalis / alopecia universalis var lavere sammenlignet med undergruppen ikke-alopeca totalis / ikke-alopeca universalis. Behandlingseffekten ved uke 24 hos ungdommer i alderen 12 til under 18 år var i samsvar med resultatene i den generelle studiepopulasjonen.

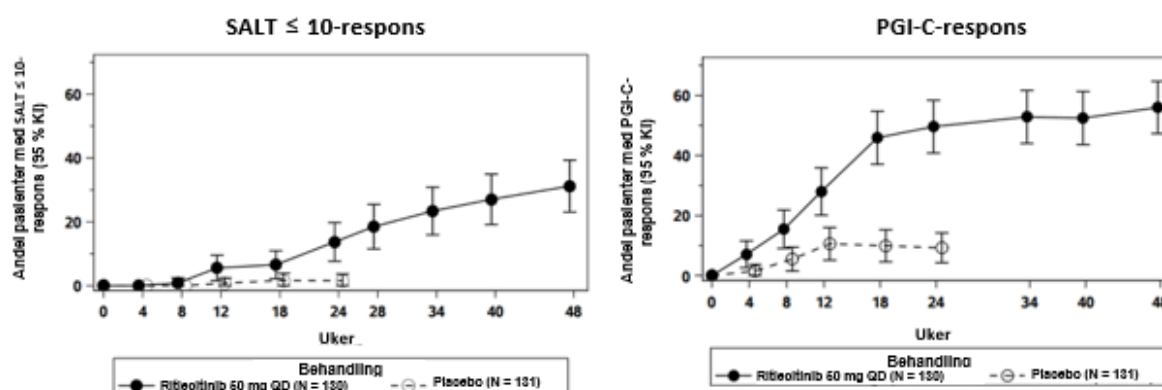
Tabell 3. Effektresultater av ritlecitinib ved uke 24

Endepunkt	Ritlecitinib 50 mg én gang daglig (N = 130) % deltakere med respons	Placebo (N = 131) % deltakere med respons	Forskjell fra placebo (95 % KI)
SALT ≤ 10-respons ^{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 ≤ 20-respons ^{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)

Forkortelser: EBA = eyebrow assessment (øyenbrynsevaluering), ELA = eyelash assessment (øyenvippevaluering), KI = konfidensintervall, N = totalt antall pasienter, PGI-C = Patient's Global Impression of Change (pasientens samlede inntrykk av endring), SALT = Severity of Alopecia Tool (verktøy for å vurdere alvorlighetsgrad av alopecia)

- Deltakere med SALT ≤ 10-respons var pasienter med tap av hodehår på ≤ 10 %. SALT-score varierer fra 0 til 100, der 0 = ikke noe tap av hodehår, og 100 = tap av alt hodehår.
- Statistisk signifikant med justering for multiplisitet.
- Deltakere med PGI-C-respons var pasienter med en score på "moderat forbedring" eller "stor forbedring" basert på en 7-punktsskala, fra "stor forbedring" til "stor forverring".
- Deltakere med SALT ≤ 20-respons var pasienter med tap av hodehår på ≤ 20 %. SALT-score varierer fra 0 til 100, der 0 = ikke noe tap av hodehår, og 100 = tap av alt hodehår.
- Statistisk signifikant.
- EBA-respons er definert som minst 2 punkts forbedring fra baseline eller normal EBA-score på en 4-punktsskala hos pasienter med unormale øyenbryn ved baseline.
- ELA-respons er definert som minst 2 punkts forbedring fra baseline eller normal ELA-score på en 4-punktsskala hos pasienter med unormale øyenvipper ved baseline.

Figur 1. SALT ≤ 10- og PGI-C-respons til og med uke 48



Forkortelser: KI = konfidensintervall, N = totalt antall pasienter, PGI-C = Patient Global Impression of Change (pasientens samlede inntrykk av endring), QD = én gang daglig, SALT = Severity of Alopecia Tool (verktøy for å vurdere alvorlighetsgrad av alopecia)

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ritlecitinib i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av alopecia areata (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Absolutt oral biotilgjengelighet til ritlecitinib er på rundt 64 %. Basert på oral og intravenøs administrering av merket virkestoff, var den relative andelen av merkede forbindelser som ble gjenfunnet i urin (oralt/intravenøst) på rundt 89 %, noe som tyder på at en stor andel blir absorbert (f_a). Høyeste plasmakonsentrasjon nås innen 1 time etter flere orale doser. Mat har ingen klinisk signifikant innvirkning på graden av ritlecitinib-absorpsjon, ettersom et måltid med mye fett reduserte C_{max} for ritlecitinib med ~ 32 % og økte AUC_{inf} med ~11 %. I placebokontrollerte studier ble ritlecitinib administrert uten å ta hensyn til måltider (se pkt. 4.2).

In vitro er ritlecitinib et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og BCRP. Ettersom ritlecitinib får en stor andel absorbert (f_a) med både C_{max} og AUC som øker proporsjonalt med dosen (20–200 mg enkeltdoseområde), forventes det imidlertid ikke at P-gp og BCRP skal ha noen signifikant innvirkning på absorpsjonen av ritlecitinib.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er distribusjonsvolumet til ritlecitinib på ca. 74 liter. Ca. 14 % av sirkulerende ritlecitinib er bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Blod/plasma-distribusjonsforholdet til ritlecitinib er 1,62. Ritlecitinib er en kovalent hemmer som har vist seg å binde seg til andre proteiner enn målproteinene, som MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 og UGT1A4, hvorav noen kan ha klinisk relevans for legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

Biotransformasjon

Metaboliseringen av ritlecitinib skjer ved hjelp av flere isoformer av glutation-S-transferase (GST: cytosolisk GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 og mikrosomal-membranassosierte proteiner involvert i metaboliseringen av eikosanoid og glutation [MAPEG]1/2/3) og CYP-enzymene (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 og CYP2C9), uten noen enkelt clearance-vei som bidrar mer enn 25 %. Det er derfor usannsynlig at legemidler som hemmer en selektiv metabolsk vei har noen innvirkning på de systemiske eksponeringene for ritlecitinib. Det er usannsynlig at bestemte hemmere av transportører gir klinisk relevante endringer i biotilgjengeligheten til ritlecitinib.

I en studie utført på mennesker med bruk av radioaktiv merking var ritlecitinib den mest utbredte sirkulerende substansen (30,4 % av sirkulerende radioaktivitet) etter oral administrering, sammen med en viktig cysteinkonjugatmetabolitt M2 (16,5 %), som er farmakologisk inaktiv.

Eliminasjon

Ritlecitinib elimineres primært ved metabolske clearance-mekanismer, og ca. 4 % av dosen skilles ut i urinen som uendret aktivt virkestoff. Ca. 66 % av den radioaktivt merkede ritlecitinib-dosen skilles ut i urinen og 20 % i feces. Etter flere orale doser ble steady state nådd ca. innen dag 4 på grunn av ikke-stasjonær farmakokinetikk (PK). Steady state PK-parametere for AUC_{tau} og C_{max} så ut til å øke omtrent proporsjonalt med dosen opptil 200 mg, med en gjennomsnittlig terminal halveringstid fra 1,3 til 2,3 timer.

Spesielle populasjoner

Kroppsvekt, kjønn, genotype, etnisitet og alder

Kroppsvekt, kjønn, GST P1-, M1- og T1-genotype, etnisitet og alder hadde ingen klinisk signifikant effekt på ritlecitinib-eksponering.

Ungdom (≥ 12 til < 18 år)

Basert på populasjons-PK-analysen var det ingen klinisk relevant forskjell i ritlecitinib-eksponering hos ungdommer sammenlignet med voksne.

Barn (< 12 år)

PK-en til ritlecitinib hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC₂₄ og C_{max} hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] < 30 ml/min) var henholdsvis ca. 55 % og 44 % høyere sammenlignet med matchede deltakere med normal nyrefunksjon. Dette ble bekreftet av popPK-analyse. Disse forskjellene anses ikke som klinisk signifikante. Ritlecitinib ble ikke studert hos pasienter med lett (eGFR 60 til < 90 ml/min) eller moderat (eGFR 30 til < 60 ml/min) nedsatt nyrefunksjon. Basert på resultatene fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, forventes det imidlertid ingen klinisk signifikant økning i ritlecitinib-eksponering hos disse pasientene. eGFR og klassifiseringen av nyrefunksjonsstatus for deltakerne ble utført ved hjelp av MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-formelen.

Basert på det ovenstående er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Ritlecitinib har ikke blitt studert hos pasienter med ESRD eller pasienter som har fått nyretransplantasjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon hadde en 18,5 % økning i AUC₂₄ for ritlecitinib sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon. Ritlecitinib ble ikke studert hos pasienter med lett (Child Pugh A) nedsatt leverfunksjon. Basert på resultatene fra pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, forventes det imidlertid ingen klinisk signifikant økning i ritlecitinib-eksponering hos disse pasientene. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Ritlecitinib er ikke studert hos pasienter med alvorlig (Child Pugh C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Redusert antall lymfocytter og redusert lymfoid cellularitet i organer og vev i immunforsvaret og hemato-lymfo-poietiske systemer ble observert i ikke-kliniske toksisitetsstudier og ble tilskrevet de farmakologiske egenskapene (JAK3/TEC-hemming) til ritlecitinib.

Kronisk administrering av ritlecitinib til beaglehunder førte til forekomst av aksonal dystrofi ved systemisk eksponering på minst 7,4 ganger den forventede eksponeringen hos pasienter som ble behandlet med 50 mg per dag (basert på ubundet AUC₂₄). Aksonal dystrofi er antakelig relatert til binding til andre nevronale proteiner enn målproteinene. Det er ikke kjent om aksonal dystrofi forekom hos hunder ved lavere systemisk eksponering. Ved systemisk eksponering som var 33 ganger høyere enn forventet eksponering hos pasienter behandlet med 50 mg per dag (basert på ubundet AUC₂₄), var aksonal dystrofi assosiert med nevrologisk hørselstap. Selv om disse funnene viste seg å reverseres etter doseringsstopp av ritlecitinib hos hunder, kan en risiko for pasienter ved et kronisk doseringsregime ikke utelukkes helt (se pkt. 4.4).

Gentoksisitet

Ritlecitinib var ikke mutagen i analysen av bakteriell mutagenisitet (Ames-analysen). Ritlecitinib er ikke aneugent eller klastogent ved eksponeringer som tilsvarer 130 ganger MRHD på ubundet AUC-basis, basert på resultatene av *in vivo*-mikronukleusanalysen av beinmarg hos rotter.

Karsinogenisitet

Ingen evidens på tumorgenisitet ble observert i den 6 måneder lange studien der Tg.ras H2-mus fikk administrert ritlecitinib ved eksponeringer som tilsvarer 11 ganger MRHD på ubundet AUC-basis. I en

2-årig karsinogenisitetstudie på rotter ble det observert en høyere forekomst av benigne thymomer hos hunnrotter og benigne tyroide follikulære adenomer hos hannrotter etter administrering av ritlecitinib ved eksponeringer som tilsvarer 29 ganger MRHD på ubundet AUC-basis. Ved denne ritlecitinib-eksponeringen kan en høyere forekomst av maligne thymomer hos hunnrotter ikke utelukkes. Ingen ritlecitinib-relaterte thymomer eller tyroide follikulære adenomer ble observert ved eksponeringer som tilsvarer 6,3 ganger MRHD på ubundet AUC-basis.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Ritlecitinib hadde ingen effekt på hunnrotters fertilitet ved eksponeringer som tilsvarer 55 ganger MRHD på ubundet AUC-basis. Effekter på hannrotters fertilitet ble observert (høyere preimplanteringstap, noe som ga lavere antall implanteringssteder og tilsvarende lavere kullstørrelse hos naive hunnrotter paret med hanner som fikk doser med ritlecitinib) ved eksponeringer som tilsvarer 55 ganger MRHD på ubundet AUC-basis. Ingen effekt på hannrotters fertilitet ble observert ved eksponeringer som tilsvarer 14 ganger MRHD på ubundet AUC-basis. Ingen effekt på spermatogenese (antall spermier, spermproduksjonsrate, motilitet og morfologi) ble observert ved noen dose i studien av rotters fertilitet.

I en embryoføtal utviklingsstudie på drektige rotter førte oral administrering av ritlecitinib fra drektighetsdag 6 til 17 til misdannelser og variasjoner i fosterskjelettet og lavere føtal kroppsvekt ved eksponeringer større enn eller lik 49 ganger ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Det var ingen effekt på embryoføtal utvikling ved eksponeringer som tilsvarer 16 ganger ubundet AUC ved MRHD.

I en embryoføtal utviklingsstudie på drektige kaniner førte oral administrering av ritlecitinib fra drektighetsdag 7 til 19 til lavere gjennomsnittlig føtal kroppsvekt og høyere forekomster av viscerale misdannelser, misdannelser i skjelettet og skjelettvariasjoner ved eksponeringer som tilsvarer 55 ganger ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Det var ingen effekt på embryoføtal utvikling ved eksponeringer som tilsvarer 12 ganger ubundet AUC ved MRHD.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter førte oral administrering av ritlecitinib fra drektighetsdag 6 til laktasjonsdag 20 til utviklingstoksisitet som inkluderte lavere postnatal overlevelse, lavere kroppsvekt på avkom og sekundære utviklingsforsinkelser ved eksponeringer som tilsvarer 41 ganger ubundet AUC ved MRHD (se pkt. 4.3). Hunnrotter (fra oppdrett) i F1-generasjonen utviste lavere gjennomsnittstall for corpora lutea ved eksponeringer som tilsvarer 41 ganger ubundet AUC ved MRHD. Det var ingen effekt på pre- og postnatal utvikling ved eksponeringer som tilsvarer 14 ganger ubundet AUC ved MRHD.

I en toksisitetstudie på juvenile rotter var ikke oral administrering av ritlecitinib fra postnatal dag 10 til 60 (sammenlignbar med menneskealder fra spedbarn til ungdom) forbundet med effekter på nervesystemet eller skjelettet.

Laktasjon

Etter administrering av ritlecitinib til lakterende rotter var konsentrasjonen av ritlecitinib i melk over tid høyere enn konsentrasjonen i plasma, der gjennomsnittlig melk-til-plasma-AUC-forhold ble fastslått til å være 2,2 (se pkt. 4.3).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Hard kapsel (innhold)

Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Krysspovidon

Glyseroldibehenat

Hard kapsel (skall)

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Gult jernoksid (E172)
Briljantblå FCF (E133)

Trykkfarge

Skjellakk
Propylenglykol
Konsentrert ammoniakopløsning
Svart jernoksid (E172)
Kaliumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) som inneholder 28 kapsler, med tørkemiddel av silikagel og kork av polypropylen.

OPA/Al/PVC/Al-blister med 10 harde kapsler. Hver pakning inneholder 30 eller 90 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av ritlecitinib i det enkelte medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet med nasjonale myndigheter om innhold og format av opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmetoder, samt ethvert annet aspekt ved programmet.

Opplæringsprogrammet har som mål å øke bevisstheten om produktets sikkerhetsrisikoer, særlig med hensyn til infeksjoner (inkludert herpes zoster og alvorlige infeksjoner og opportunistiske infeksjoner), tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og arterietrombose, MACE, malignitet, nevrotoksisitet og embryoføtal toksisitet etter eksponering *in utero*.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, i ethvert medlemsland hvor ritlecitinib markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og pasienter/pårørende som forventes å forskrive, administrere eller bruke ritlecitinib, har tilgang til/får følgende opplæringsmateriell:

Opplæringsmateriell til lege bør inneholde:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning til helsepersonell
- Pasientkort

Veiledning til helsepersonell skal inneholde følgende hovedelementer:

- Informasjon til helsepersonell om å informere pasientene om hvor viktig pasientkortet er.
- *Potensiell risiko for infeksjoner (inkludert herpes zoster og alvorlige eller opportunistiske infeksjoner)*
 - En beskrivelse av at Litfulo ikke skal brukes hos pasienter med en aktiv, alvorlig infeksjon.
 - Informasjon om risikoen for infeksjoner ved Litfulo-behandling.
 - Anbefaling om å vurdere risikofaktorer for infeksjoner, som høy alder og diabetes, ved forskrivning av ritlecitinib.
 - Detaljer om hvordan risiko for infeksjon kan reduseres med bestemte kliniske tiltak (hvilke laboratorieparametere som skal brukes ved oppstart av Litfulo, screening for TB og screening for virushepatitt, og midlertidig avbrudd i Litfulo-behandling hvis en infeksjon ikke responderer på egnet behandling, frem til infeksjonen er under kontroll).
 - Informasjon om at bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås under eller umiddelbart før behandling, sammen med eksempler på levende, svekkede vaksiner.
- *Potensiell risiko for tromboemboliske hendelser, inkludert dyp venetrombose, lungeemboli og arterietrombose*
 - Informasjon som beskriver at tilfeller av venøs og arteriell tromboembolisme, inkludert MACE, har blitt observert i studier av Litfulo.
 - Informasjon om hvordan potensiell risiko kan reduseres: Litfulo bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme. Hos pasienter med mistenkt tromboembolisk hendelse anbefales seponering av Litfulo og rask re-evaluering. Risiko og nytte ved behandlingen bør vurderes før oppstart med Litfulo hos pasienter.
- *Potensiell risiko for malignitet*
 - Informasjon som beskriver at maligniteter, inkludert hudkreft av ikke-melanom type, har blitt observert i studier med Litfulo.
 - Informasjon om hvordan man kan redusere potensiell risiko med bestemte kliniske tiltak (at risiko og nytte med Litfulo-behandling bør vurderes før oppstart hos pasienter med kjent malignitet, eller ved vurdering av fortsatt Litfulo-behandling hos pasienter som utvikler en malignitet, og at regelmessig hudundersøkelse anbefales hos pasienter som har økt risiko for hudkreft).
- *Potensiell risiko for nevrotoksisitet*
 - Informasjon som beskriver at ritlecitinib-relatert aksonal dystrofi er observert i studier av kronisk toksisitet på beaglehunder ved systemisk eksponering på minst 7,4 ganger forventet eksponering hos pasienter behandlet med 50 mg per dag. Ved systemisk eksponering som var 33 ganger høyere enn forventet eksponering hos pasienter behandlet med 50 mg per dag, var aksonal dystrofi forbundet med neurologisk hørselstap. Selv om disse funnene ble reversert etter avsluttet dosering av ritlecitinib hos hunder, kan en risiko for pasienter ved kronisk dosering ikke utelukkes helt. Tilgjengelige kliniske data har ikke indikert noen effekt på neurologiske eller audiologiske utfall.
 - Informasjon om hvordan risikoen for nevrotoksisitet kan reduseres, behandling med Litfulo bør seponeres dersom uforklarlige neurologiske symptomer forekommer.
- *Potensiell risiko for embryofotal toksisitet etter eksponering in utero*
 - Informasjon som beskriver at det er ingen eller begrensede data vedrørende bruk av Litfulo hos gravide kvinner.

- Detaljer om hvordan risikoen for eksponering under graviditet hos kvinner i fertil alder kan reduseres basert på følgende: Litfulo er kontraindisert under graviditet, og kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke effektiv prevensjon både under behandlingen og i 1 måned etter avsluttet Litfulo-behandling. Pasienter bør få råd om å informere helsepersonell umiddelbart hvis de tror at de kan være gravide, eller hvis graviditet er bekreftet.

Pakken med pasientinformasjon bør inneholde:

- Pakningsvedlegg
- Pasientkort
- **Pasientkortet** skal inneholde følgende informasjon:
 - Informasjon om Litfulo (hva det er og hva det brukes mot).
 - Kontaktinformasjon til forskriver av Litfulo.
 - Informasjon om at pasienten bør ha med seg pasientkortet til enhver tid og vise dette til behandlende helsepersonell (dvs. forskrivere av andre legemidler enn Litfulo, helsepersonell på legevakt, osv.).
 - Beskrivelse av tegn/symptomer på infeksjoner som pasientene må være oppmerksom på, slik at de kan søke hjelp fra helsepersonell:
 - Informasjon om å gi pasienter og behandlende helsepersonell råd om risikoen ved bruk av levende vaksiner når de gis umiddelbart før og under Litfulo-behandling, med eksempler på levende vaksiner.
 - Påminnelse om kreftrisiko. Når det gjelder hudkreft, en påminnelse om å informere legen dersom de oppdager nye utvekster på huden.
 - Beskrivelse av tegn/symptomer på tromboemboliske hendelser, inkludert blodpropp i vener (dyp venetrombose) eller i lunger (lungeemboli) og blodpropp i en arterie (arteriell trombose), i hjertet (hjerteinfarkt), i hjernen (hjerneslag) eller i øyet (uttalt synstap på ett øye) som pasienten må være klar over, slik at hjelp fra helsepersonell kan oppsøkes umiddelbart.
 - Informasjon om at behandling med Litfulo bør seponeres dersom uforklarlige nevrologiske symptomer forekommer.
 - Informasjon om at det finnes ingen eller begrensede data vedrørende bruk av Litfulo hos gravide kvinner.
 - Informasjon om hvordan man kan redusere risikoen for eksponering under graviditet hos kvinner i fertil alder basert på følgende:
 - Litfulo er kontraindisert under graviditet. Kvinner i fertil alder bør rådes til å bruke effektiv prevensjon både under behandlingen og i 1 måned etter avsluttet behandling med Litfulo, og pasientene bør rådes til å informere helsepersonell umiddelbart hvis de tror de kan være gravide eller hvis graviditet er bekreftet.
 - Påminnelse om å bruke prevensjon, informasjon om at Litfulo er kontraindisert under graviditet, og at de skal informere helsepersonell dersom de blir gravide mens de tar Litfulo.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE TIL BLISTERPAKNING TIL 50 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Litfulo 50 mg harde kapsler
ritlecitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder ritlecitinibtosylat tilsvarende 50 mg ritlecitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 harde kapsler
90 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Skal ikke deles, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Litfulo 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BOKS TIL 50 MG

9. LEGEMIDLETS NAVN

Litfulo 50 mg harde kapsler
ritlecitinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder ritlecitinibtosylat tilsvarende 50 mg ritlecitinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Skal ikke deles, knuses eller tygges.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemiddelet skal ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Litfulo 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL 50 MG KAPSLER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Litfulo 50 mg harde kapsler
ritlecitinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Europe MA EEIG (som logoen til innehaveren av markedsføringstillatelsen)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: informasjon til pasienten

Litfulo 50 mg harde kapsler ritlecitinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I tillegg til dette pakningsvedlegget vil legen gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må vite om. Ha med deg dette pasientkortet.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Litfulo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Litfulo
3. Hvordan du bruker Litfulo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Litfulo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Litfulo er og hva det brukes mot

Litfulo inneholder virkestoffet ritlecitinib. Det brukes til å behandle alvorlig alopecia areata hos voksne og ungdommer på 12 år og eldre. Alopecia areata er en sykdom der kroppens eget immunforsvar angriper hårsekkene. Dette fører til betennelse som gir hårtap på hodet, i ansiktet og/eller på andre deler av kroppen.

Litfulo virker ved å redusere aktiviteten til enzymer som kalles JAK3- og TEC-kinaser, som er medvirkende til betennelse i hårsekken. Dette reduserer betennelsen, noe som fører til at håret vokser ut igjen hos pasienter med alopecia areata.

2. Hva du må vite før du bruker Litfulo

Bruk ikke Litfulo

- dersom du er allergisk overfor ritlecitinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en alvorlig, pågående infeksjon, inkludert tuberkulose.
- dersom du har alvorlige leverproblemer.
- dersom du er gravid eller ammer (se avsnittet "Graviditet, prevensjon, amming og fertilitet").

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før og under behandling med Litfulo dersom du:

- har en infeksjon (mulige tegn kan være feber, svette, frysninger, muskelsmerter, hoste, kortpustethet, blod i slimet, vekttap, diaré, magesmerter, brennende følelse når du urinerer, hyppigere urinering enn vanlig, kraftig trøtthetsfølelse). Litfulo kan redusere kroppens evne til å

- bekjempe infeksjoner og på den måten forverre en infeksjon eller gjøre det mer sannsynlig at du får en ny infeksjon.
- har diabetes eller er eldre enn 65 år, da du kan ha en økt risiko for å få infeksjoner.
 - har eller har hatt tuberkulose eller har vært i nærkontakt med noen som har tuberkulose, eller dersom du bor eller reiser i områder der tuberkulose er svært vanlig. Legen din vil teste deg for tuberkulose før du starter med Litfulo, og kanskje også teste deg på nytt senere under behandlingen.
 - har hatt en herpes-infeksjon (som vannkopper eller helvetesild) en gang i livet, siden Litfulo kan gjøre at den kommer tilbake. Snakk med legen din dersom du får et smertefullt hudutslett med blemmer, da dette kan være et tegn på helvetesild.
 - noen gang har hatt hepatitt B eller hepatitt C. Legen din vil teste deg for hepatitt før du starter med Litfulo, og kanskje også teste deg på nytt senere under behandlingen.
 - har kreft eller har hatt kreft, siden det ikke er klart om Litfulo øker risikoen for kreft. Legen din vil diskutere med deg om behandling med dette legemidlet er egnet, og om det er nødvendig med kontroller under behandlingen, inkludert regelmessige hudundersøkelser.
 - har hatt blodpropp i blodårene (venene) i beina (dyp venetrombose) eller lungene (lungeemboli). Snakk med legen din dersom du får et vondt og hovent bein, brystmerter eller kortpustethet, da dette kan være tegn på blodpropp i venene.
 - har hatt blodpropp i en blodåre (arterie) i øyet (netthinneokklusjon) eller i hjertet (hjerteinfarkt). Snakk med legen din dersom du opplever akutte endringer i synet (tåkesyn, delvis eller fullstendig synstap), brystmerter eller kortpustethet, da disse endringene kan være tegn på blodpropp i arteriene.
 - har nylig tatt eller planlegger å ta vaksiner (immunisering), fordi enkelte vaksiner (levende vaksiner) ikke anbefales når du bruker Litfulo. Ta kontakt med legen din for å sjekke om vaksinasjonene dine er oppdaterte og om du trenger ytterligere vaksiner, inkludert vaksinasjon mot helvetesild, før behandling med Litfulo.
 - har uforklarlige symptomer forårsaket av et problem med nervesystemet mens du tar Litfulo. Legen din vil diskutere med deg om behandlingen bør stoppes.

Ekstra overvåkingsprøver

Legen din vil ta blodprøver av deg for å sjekke om du har lavt antall hvite blodceller eller blodplater før og ca. 4 uker etter oppstart av Litfulo-behandlingen. Legen kan justere behandlingen om nødvendig.

Barn

Dette legemidlet er ikke godkjent til bruk hos barn under 12 år, fordi sikkerheten og fordelene med Litfulo ikke er fastslått i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Litfulo

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er spesielt viktig å snakke med lege eller apotek før du tar Litfulo dersom du bruker andre legemidler til å behandle:

- angst eller søvnproblemer (som midazolam),
- problemer med hjerterytmen (som kinidin),
- gikt (som kolkisin),
- avstøtning ved organtransplantasjon (som ciklosporin, everolimus, takrolimus og sirolimus),
- migrene (som dihydroergotamin og ergotamin),
- schizofreni og kronisk psykose (som pimozid),
- astma (som teofyllin),
- muskelspasmer (som tizanidin),
- idiopatisk lungefibrose (som pirfenidon).

Litfulo kan øke mengden av disse legemidlene i blodet.

Snakk med lege eller apotek før du tar Litfulo dersom noe av det ovennevnte gjelder deg, eller dersom du er usikker.

Graviditet, prevensjon, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjon hos kvinner

Dersom du er kvinne i fertil alder, bør du bruke sikker prevensjon under behandling med Litfulo, og i minst én måned etter den siste behandlingsdosen. Legen kan gi deg råd om egnede prevensjonsmetoder.

Graviditet

Ikke bruk Litfulo dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette legemidlet kan skade fosterets utvikling. Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid eller tror at du kan ha blitt gravid under behandlingen.

Amming

Litfulo skal ikke brukes mens du ammer, da det ikke er kjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk eller om det påvirker barn som ammes. Du og legen din må bestemme om du skal amme eller bruke dette legemidlet.

Fertilitet

Det er ikke kjent om Litfulo reduserer fertiliteten hos kvinner eller menn i fertil alder.

Kjøring og bruk av maskiner

Litfulo har ingen eller begrenset påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Litfulo inneholder laktose

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Litfulo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 50 mg én gang daglig. Inntas via munnen.

Du skal svelge kapselen hel med vann. Kapselen skal ikke åpnes, knuses eller tygges før du svelger den, da det kan endre hvor mye av legemidlet som tas opp i kroppen.

Du kan ta kapselen med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Litfulo

Dersom du tar for mye av Litfulo må du kontakte lege. Det kan være at du får noen av bivirkningene som er beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Litfulo

- Dersom du går glipp av en dose, skal du ta den så snart du husker på det, med mindre du har planlagt å ta neste dose innen 8 timer.

- Dersom det er mindre enn 8 timer til neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen og ta neste dose som vanlig til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt kapsel.

Dersom du avbryter behandling med Litfulo

Du bør ikke avbryte behandling med Litfulo uten å diskutere det med legen din.

Hvis du må slutte å ta Litfulo i en kort periode (ikke mer enn 6 uker), er det lav risiko for å miste håret i hodebunnen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Snakk med lege og få medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får symptomer på:

- Helvetesild (herpes zoster), et smertefullt hudutslett med blemmer med eller uten feber
- Elveblest (urtikaria), et kløende hudutslett

Andre bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- Infeksjoner i nese, hals eller luftrør
- Diaré
- Svimmelhet
- Akne
- Utslett (som ikke er elveblest eller helvetesild)
- Betennelse (hevelse) i hårsekkene, som kan være kløende eller smertefull (follikulitt)
- Økning av enzymet kalt kreatinfosfokinase, som vises i blodprøver (økt kreatinfosfokinase i blodet)

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- Lavt antall blodplater som vises i blodprøver (reduert antall blodplater)
- Lavt antall hvite blodceller som vises i blodprøver (reduert antall lymfocytter)
- Økt antall leverenzymer i blodet (økt ALAT og ASAT)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Litfulo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, boksen eller blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Litfulo

- Virkestoff er ritlecitinib.
Hver harde kapsel inneholder ritlecitinibtosylat tilsvarende 50 mg ritlecitinib.
- Andre innholdsstoffer er:
Hard kapsel (innhold): mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysspovidon, glyseroldibehenat (se avsnitt 2 "Litfulo inneholder laktosemonohydrat").
Hard kapsel (skall): hypromellose (E464), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), briljantblå FCF (E133).
Trykkfarge: skjellakk, propylenglykol, konsentrert ammoniakopløsning, svart jernoksid (E172), kaliumhydroksid.

Hvordan Litfulo ser ut og innholdet i pakningen

Litfulo 50 mg ugjennomsiktige harde kapsler har gul hoveddel og blå hette og er ca. 16 mm lange og 6 mm brede. Hoveddelen er påtrykket "RCB 50" og hetten er påtrykket "Pfizer" i svart.

50 mg harde kapsler leveres i bokser av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med 28 kapsler og med lokk i polypropylen, eller i OPA/Al/PVC/Al-blisterpakninger med 30 eller 90 harde kapsler. Boksen inneholder et tørkemiddel av silikagel som brukes til å holde kapslene tørre. Tørkemiddelet av silikagel skal ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.