# ANEXO I

# RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 21,27 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Cápsulas opacas, com corpo amarelo e tampa azul, com aproximadamente 16 mm de comprimento e 6 mm de largura, com "RCB 50" impresso no corpo e "Pfizer" impresso na tampa a preto.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Litfulo é indicado para o tratamento de alopecia areata grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e supervisionado por um profissional de saúde com experiência no diagnóstico e tratamento da alopecia areata.

Posologia

A dose recomendada é de 50 mg uma vez por dia.

O benefício-risco do tratamento deve reavaliado em intervalos regulares numa base individual.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não apresentem evidência de benefício terapêutico após 36 semanas.

*Monitorização laboratorial*

**Tabela 1. Medições laboratoriais e orientação para a monitorização**

| **Medições laboratoriais** | **Orientação para a monitorização** | **Ação** |
|---|---|---|
| Contagem de plaquetas | Antes do início do tratamento, 4 semanas após o início do tratamento e daí em diante, conforme o controlo de rotina do doente. | O tratamento deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas for $< 50 \times 10^3/mm^3$. |
| Linfócitos | | O tratamento deve ser interrompido se a CAL for $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ e poderá ser reiniciado assim que a CAL voltar a ser superior a este valor. |

Abreviatura: CAL = Contagem absoluta de linfócitos

*Início do tratamento*
O tratamento com ritlecitinib não deve ser iniciado em doentes com uma contagem absoluta de linfócitos (CAL) $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ ou uma contagem de plaquetas $< 100 \times 10^3/mm^3$ (ver secção 4.4).

*Interrupção ou descontinuação do tratamento*
Se um doente desenvolver uma infeção grave ou uma infeção oportunista, ritlecitinib deve ser interrompido até a infeção estar controlada (ver secção 4.4).

Poderá ser necessário interromper ou descontinuar o tratamento para controlar anomalias hematológicas, tal como descrito na Tabela 1.

Se for necessário interromper o tratamento, o risco de perda significativa de novo crescimento de cabelos no couro cabeludo após uma interrupção temporária do tratamento durante menos de 6 semanas é baixa.

*Doses esquecidas*
Se uma dose for esquecida, os doentes devem ser aconselhados a tomar a dose assim que possível, exceto se faltarem menos de 8 horas para a dose seguinte; se for esse o caso, o doente não deve tomar a dose esquecida. Daí em diante, a toma das doses deve prosseguir à hora habitual.

Populações especiais

*Compromisso renal*
Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

Ritlecitinib não foi estudado em doentes com doença renal terminal (DRT) ou em doentes com transplantes renais e, por conseguinte, não é recomendado para utilização nestes doentes.

*Compromisso hepático*
Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child Pugh* A) ou moderado (*Child Pugh* B) (ver secção 5.2). Ritlecitinib é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (*Child Pugh* C) (ver secção 4.3).

*Idosos*
Não é necessário ajuste da dose para doentes com idade ≥ 65 anos. Os dados em doentes com idade ≥ 65 anos são limitados.

*População pediátrica*
Não é necessário ajuste da dose para adolescentes com idade dos 12 a < 18 anos.

A segurança e eficácia de Litfulo em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Litfulo é deve ser tomado uma vez por dia, com ou sem alimentos.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não devem ser esmagadas, divididas ou mastigadas, pois estes métodos de administração não foram estudados em ensaios clínicos.

## 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeções graves ativas, incluindo tuberculose (TB) (ver secção 4.4).
- Compromisso hepático grave (ver secção 4.2).
- Gravidez e amamentação (ver secção 4.6).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções graves

Foram notificadas infeções graves em doentes a receber ritlecitinib. As infeções graves mais frequentes têm sido apendicite, infeção por COVID-19 (incluindo pneumonia) e sepsia. O tratamento com ritlecitinib não pode ser iniciado em doentes com uma infeção grave, ativa (ver secção 4.3).

Os benefícios e os riscos do tratamento devem ser considerados em doentes:

- com infeção crónica ou recorrente;
- que foram expostos a tuberculose (TB);
- com antecedentes de uma infeção grave ou oportunista;
- que residiram ou viajaram para zonas de TB ou micoses endémicas; ou
- com condições subjacentes que os podem predispor para infeções.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infeção, durante e após o tratamento com ritlecitinib. O tratamento deve ser interrompido se um doente desenvolver uma infeção grave ou oportunista. Um doente que desenvolva uma infeção nova durante o tratamento com ritlecitinib deve ser submetido imediatamente a testes de diagnóstico completos apropriados para um doente imunocomprometido, devendo ser iniciada terapêutica antimicrobiana adequada e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Se o tratamento for interrompido, ritlecitinib poderá ser reiniciado assim que a infeção estiver controlada.

Uma vez que, em geral, existe uma maior incidência de infeções nos idosos e na população diabética, deve ter-se precaução ao tratar idosos e doentes com diabetes e deve ser prestada especial atenção à ocorrência de infeções.

*Tuberculose*
Os doentes devem ser rastreados quanto a TB antes de iniciarem a terapêutica com ritlecitinib. Ritlecitinib não deve ser administrado a doentes com TB ativa (ver secção 4.3). Deve ser iniciada terapêutica anti-TB antes de iniciar a terapêutica com ritlecitinib em doentes com um novo diagnóstico de TB latente ou TB latente não tratada previamente. Em doentes com um teste negativo para TB latente, a terapêutica anti-TB deve ainda assim ser considerada antes de iniciar o tratamento com ritlecitinib nos doentes com risco elevado e deve ser considerado o rastreio para doentes em risco elevado para TB durante o tratamento com ritlecitinib.

*Reativação viral*
Foram notificadas reativações virais, incluindo casos de reativação do vírus herpes (por ex., herpes zóster) (ver secção 4.8). Se um doente desenvolver herpes zóster, deve ser considerada a interrupção temporária do tratamento até resolução do episódio.

O rastreio de hepatites virais deve ser efetuado de acordo com as orientações clínicas antes do início da terapêutica com ritlecitinib. Os doentes com evidência de infeção pelo vírus da hepatite B ou C foram excluídos dos estudos clínicos com ritlecitinib. Recomenda-se a monitorização quanto a reativação de hepatites virais, de acordo com as orientações clínicas, durante o tratamento com ritlecitinib. Se existir evidência de reativação, deve ser consultado um especialista em hepatologia.

Neoplasias malignas (incluindo cancro da pele não melanoma)

Foram notificados casos de neoplasias malignas, incluindo cancro da pele não melanoma (NMSC) em doentes a receber ritlecitinib.

Desconhece-se se a inibição seletiva da JAK3 pode estar associada a reações adversas da inibição da Janus cinase (JAK) envolvendo, predominantemente, a JAK1 e a JAK2. Num grande estudo aleatorizado, com controlo ativo, , de tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide (AR) com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma taxa mais elevada de neoplasias malignas, em particular, cancro do pulmão, linfoma e NMSC com tofacitinib em comparação com inibidores do fator de necrose tumoral (TNF).

Estão disponíveis dados limitados para avaliar a potencial relação entre a exposição ao ritlecitinib e o desenvolvimento de neoplasias malignas. Estão em curso avaliações da segurança a longo prazo. Os benefícios e os riscos do tratamento com ritlecitinib devem ser ponderados antes de iniciar ou continuar a terapêutica em doentes com neoplasia maligna conhecida que não seja NMSC ou cancro do colo do útero tratados com êxito.

É recomendado o exame periódico da pele para os doentes que têm um risco acrescido de desenvolver cancro da pele.

Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE), trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP)

Foram notificados acontecimentos de tromboembolismo venoso e arterial, incluindo MACE, em doentes a receber ritlecitinib.

Desconhece-se se a inibição seletiva da JAK3 pode estar associada a reações adversas da inibição da Janus cinase (JAK) envolvendo, predominantemente, a JAK1 e a JAK2. Num grande estudo aleatorizado, com controlo ativo , de tofacitinib (outro inibidor das JAK) em doentes com artrite reumatoide (AR) com idade igual ou superior a 50 anos com, pelo menos, um fator de risco cardiovascular adicional, foi observada uma taxa mais elevada de MACE, definida como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal e uma taxa mais elevada, dependente da dose, de tromboembolismo venoso, incluindo TVP e EP, com tofacitinib em comparação com inibidores do TNF.

Estão em curso avaliações da segurança a longo prazo para o ritlecitinib. O ritlecitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo. Em doentes com suspeita de um acontecimento tromboembólico, é recomendada a descontinuação de ritlecitinib e uma rápida reavaliação. Os riscos e benefícios do tratamento com ritlecitinib devem ser tidos em consideração antes de iniciar a terapêutica.

Acontecimentos neurológicos

Foi observada distrofia axonal relacionada com o ritlecitinib em estudos de toxicidade crónica em cães de raça Beagle (ver secção 5.3). O tratamento deve ser descontinuado caso ocorram sintomas neurológicos inexplicáveis.

Anomalias hematológicas

O tratamento com ritlecitinib foi associado a diminuição do número de linfócitos e plaquetas (ver secção 4.8). Antes do início do tratamento com ritlecitinib, deve proceder-se à contagem de plaquetas e CAL. O tratamento com ritlecitinib não deve ser iniciado em doentes com uma CAL $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ ou contagem de plaquetas $< 100 \times 10^3/mm^3$. Após o início do tratamento com ritlecitinib, recomenda-se a interrupção ou descontinuação do tratamento com base em anomalias na CAL e na contagem de plaquetas (ver secção 4.2). Recomenda-se a realização da CAL e da contagem de plaquetas 4 semanas após o início da terapêutica com ritlecitinib e daí em diante, de acordo com o controlo de rotina do doente.

Vacinação

Não existem dados disponíveis sobre a resposta à vacinação em doentes tratados com ritlecitinib. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante ou imediatamente após o tratamento com ritlecitinib. Antes de iniciar o tratamento com ritlecitinib, recomenda-se que os doentes atualizem todas as suas imunizações, incluindo vacinas profiláticas para o herpes zóster, de acordo com as orientações atuais de vacinação.

Idosos

Os dados são limitados em doentes com idade ≥ 65 anos. A idade parece ser um fator de risco para CAL mais baixa em doentes com idade ≥ 65 anos.

Excipientes com efeito conhecido

*Lactose*
Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial para outros medicamentos afetarem a farmacocinética de ritlecitinib

A coadministração de múltiplas doses de 200 mg de itraconazol, um potente inibidor da CYP3A, aumentou a área sob a curva $(AUC)_{inf}$ de ritlecitinib em aproximadamente 15%, sendo que não é considerado clinicamente significativo e, por conseguinte, não é necessário ajustar a dose quando ritlecitinib é coadministrado com inibidores da CYP3A.

A coadministração de múltiplas doses de 600 mg de rifampicina, um potente indutor das enzimas do CYP, diminuiu a área sob a $AUC_{inf}$ de ritlecitinib em aproximadamente 44%, sendo que não é considerado clinicamente significativo e, por conseguinte, não é necessário ajustar a dose quando ritlecitinib é coadministrado com indutores das enzimas do CYP.

Potencial para o ritlecitinib afetar a farmacocinética de outros medicamentos

Múltiplas doses de 200 mg de ritlecitinib uma vez por dia aumentaram $AUC_{inf}$ e a $C_{max}$ de midazolam, um substrato da CYP3A4, em cerca de 2,7 vezes e 1,8 vezes, respetivamente. O ritlecitinib é um inibidor moderado da CYP3A; deve ter-se precaução aquando da utilização concomitante de ritlecitinib com substratos da CYP3A (por ex., quinidina, ciclosporina, di-hidroergotamina, ergotamina, pimozida), em situações nas quais alterações moderadas da concentração podem resultar

em reações adversas graves. Devem ser consideradas as recomendações de ajuste da dose para substratos da CYP3A (por ex., colquicina, everolímus, tacrolímus, sirolímus).

Múltiplas doses de 200 mg de ritlecitinib uma vez por dia aumentaram $AUC_{inf}$ e a $C_{max}$ da cafeína, um substrato da CYP1A2, em cerca de 2,7 vezes e 1,1 vezes, respetivamente. O ritlecitinib é um inibidor moderado da CYP1A2; deve ter-se precaução aquando da utilização concomitante de ritlecitinib com outros substratos da CYP1A2 (p. ex., tizanidina), em situações nas quais alterações moderadas da concentração podem resultar em reações adversas graves. Devem ser consideradas as recomendações de ajuste da dose para substratos da CYP1A2 (por ex., teofilina, pirfenidona).

A coadministração de uma única dose de 400 mg de ritlecitinib aumentou a $AUC_{inf}$ do sumatriptano (um substrato do transportador de catiões orgânicos [OCT]1) em cerca de 1,3 a 1,5 vezes relativamente a uma dose única de sumatriptano. O aumento da exposição ao sumatriptano não é considerado clinicamente relevante. Deve ter-se precaução aquando da utilização concomitante de ritlecitinib com substratos do OCT1, em situações nas quais pequenas alterações da concentração podem resultar em reações adversas graves.

Ritlecitinib não produziu alterações clinicamente significativas nas exposições de contracetivos orais (por ex., etinilestradiol ou levonorgestrel), substratos da CYP2B6 (por ex., efavirenz), substratos da CYP2C (por ex., tolbutamida) ou substratos do transportador de aniões orgânicos (OAT)P1B1, proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e OAT3 (por ex., rosuvastatina).

População pediátrica

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
Ritlecitinib não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos. As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a dose final de Litfulo.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de ritlecitinib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ritlecitinib foi teratogénico em ratos e coelhos com doses elevadas (ver secção 5.3). Litfulo é contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais revelaram excreção de ritlecitinib no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Litfulo é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

O efeito de ritlecitinib na fertilidade humana não foi avaliado. Não se registaram efeitos na fertilidade de ratos com exposições clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Litfulo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência são diarreia (9,2%), acne (6,2%), infeção das vias respiratórias superiores (6,2%), urticária (4,6%), erupção cutânea (3,8%), foliculite (3,1%) e tonturas (2,3%).

Tabela de reações adversas

Um total de 1630 doentes foram tratados com ritlecitinib representando 3751 doentes-ano de exposição. Três estudos controlados por placebo foram integrados (130 participantes a receber 50 mg por dia e 213 participantes a receber placebo) para avaliar a segurança de ritlecitinib em comparação com o placebo até 24 semanas de duração após o início do tratamento.

A Tabela 2 lista todas as reações adversas observadas em estudos controlados por placebo de alopecia areata, apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência, utilizando as seguintes categorias: muito frequente (≥ 1/10), frequente (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequente (≥ 1/1000, < 1/100) rara (≥ 1/10 000, < 1/1000), muito rara (< 1/10 000). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 2. Reações adversas**

| Classe de sistemas de órgãos | Frequentes | Pouco frequentes |
|---|---|---|
| Infeções e infestações | Herpes zóster<br>Foliculite<br>Infeções do trato respiratório superior | |
| Doenças do sistema nervoso | Tonturas | |
| Doenças gastrointestinais | Diarreia | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Acne<br>Urticária<br>Erupção cutânea | |
| Exames complementares de diagnóstico | Aumento da creatina fosfocinase sérica | Diminuição da contagem de plaquetas<br>Diminuição da contagem de linfócitos<br>Aumento da alanina aminotransferase > 3 × LSN[a]<br>Aumento da aspartato aminotransferase > 3 × LSN[a] |

a. Inclui alterações detetadas durante a monitorização laboratorial

Descrição de reações adversas selecionadas

*Infeções*
Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração, foram notificadas, no global, infeções em 31% dos doentes (80,35 por 100 doentes-ano) tratados com placebo e em 33% dos doentes (74,53 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg de ritlecitinib. No estudo AA-I, até 48 semanas de duração, foram notificadas no global, infeções em 51% dos doentes (89,32 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib.

Entre todos os doentes tratados com ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo, foram notificadas, no global, infeções em 56,3% dos doentes (45,3 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib. A maioria das infeções foi de gravidade ligeira ou moderada.

Nos estudos controlados por placebo, a percentagem de doentes que notificaram reação adversa relacionada com infeção por herpes zóster foi de 1,5% no grupo de 50 mg de ritlecitinib comparado com 0 no grupo do placebo. Todos os acontecimentos de herpes zóster foram não graves; um doente que recebeu 200/50 mg de ritlecitinib (200 mg uma vez por dia durante 4 semanas, seguido de 50 mg uma vez por dia) teve uma infeção pelo vírus varicela zóster que cumpria os critérios de uma infeção oportunista (herpes zóster multidermátomo). No estudo AA-I, até 48 semanas de duração, 2,3% dos doentes (2,61 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib notificaram herpes zóster. Entre todos os doentes tratados com ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo, a taxa de herpes zóster foi de 1,05 por 100 doentes-ano nos doentes tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib.

Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração, não foram notificadas infeções graves nos doentes tratados com placebo ou 50 mg de ritlecitinib. A proporção e taxa de infeções graves em doentes tratados com 200/50 mg de ritlecitinib foi de 0,9% (2,66 por 100 doentes-ano). No estudo AA-I, até 48 semanas de duração, foram notificadas infeções graves em 0,8% dos doentes (0,86 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib. Entre todos os doentes tratados com ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo, a proporção e taxa de infeções graves em doentes tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib foi de 1,3% (0,57 por 100 doentes-ano).

*Infeções oportunistas*
Foram notificadas infeções oportunistas de herpes zóster multidermátomo num doente (0,50 por 100 doentes-ano) tratado com 200/50 mg de ritlecitinib nos estudos controlados por placebo, em zero doentes no estudo AA-I, até 48 semanas de duração e em 4 doentes (0,12 por 100 doentes-ano) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo. Os casos de herpes zóster oportunistas foram de gravidade ligeira ou moderada.

*Diminuição da contagem de linfócitos*
Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração e no estudo AA-I, até 48 semanas de duração, o tratamento com ritlecitinib foi associado a uma diminuição da contagem de linfócitos. O efeito máximo nos linfócitos foi observado no prazo de 4 semanas, após o qual a contagem de linfócitos permaneceu estável, num nível inferior, com a terapêutica continuada. Entre todos os doentes tratados com ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo, ocorreu uma CAL confirmada $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ em 3 participantes (0,2%) tratados com 50 mg de ritlecitinib.

*Diminuição da contagem de plaquetas*
Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração e no estudo AA-I, até 48 semanas de duração, o tratamento com ritlecitinib foi associado a uma diminuição da contagem de plaquetas. O efeito máximo nas plaquetas foi observado no prazo de 4 semanas, após as quais a contagem de plaquetas permaneceu estável, num nível inferior, com a terapêutica continuada. Entre todos os doentes tratados com ritlecitinib na análise integrada de segurança, incluindo o estudo a longo prazo e um estudo no vitíligo, 2 doentes (0,1%) tratado com 50 mg ou mais de ritlecitinib teve uma contagem de plaquetas confirmada $< 100 \times 10^3/mm^3$.

*Aumento da creatina fosfocinase (CPK)*
Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração, foram notificados aumentos da CPK sérica em 2 doentes (1,5%) tratados com 50 mg de ritlecitinib. No estudo AA-I, até 48 semanas de duração, foram notificados aumentos da CPK sérica em 3,8% dos doentes tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib. Foram notificados aumentos da CPK > 5 vezes o limite superior do normal (LSN) em 2 (0,9%) dos doentes tratados com placebo e em 5 (3,9%) dos doentes tratados com 50 mg de ritlecitinib. No estudo AA-I, até 48 semanas de duração, foram notificados aumentos da CPK > 5 x LSN em 6,6% dos doentes tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib. A maioria dos aumentos foi temporária e nenhum resultou em descontinuação.

*Aumento das transaminases*
Nos estudos controlados por placebo, até 24 semanas de duração, foram notificados aumentos dos valores da ALT e da AST (> 3 × LSN) em 3 doentes (0,9%) e em 2 doentes (0,6%) tratados com 50 mg ou mais de ritlecitinib, respetivamente. A maioria dos aumentos foram temporários e nenhum resultou em descontinuação.

População pediátrica

Um total de 181 adolescentes (com idade dos 12 a < 18 anos) foram incluídos nos estudos de ritlecitinib para o tratamento da alopecia areata.

O perfil de segurança observado nos adolescentes foi semelhante ao da população adulta.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

## 4.9 Sobredosagem

O ritlecitinib foi administrado em estudos controlados por placebo em dose única oral de até 800 mg e doses múltiplas orais de 400 mg por dia durante 14 dias. Não foram identificadas toxicidades específicas. No caso de sobredosagem, recomenda-se que o doente seja monitorizado quanto a sinais e sintomas de reações adversas (ver secção 4.8). Não existe um antídoto específico para uma sobredosagem com ritlecitinib. O tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Os dados de farmacocinética (FC) de uma dose oral única de até 800 mg, inclusive, em voluntários adultos saudáveis indicaram que é de esperar que mais de 90% da dose administrada sejam eliminados no prazo de 48 horas.

# 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores das Janus cinases (JAK), código ATC: L04AF08

Mecanismo de ação

O ritlecitinib inibe de forma irreversível e seletiva a Janus cinase (JAK) 3 e a família da tirosina cinase expressa no carcinoma hepatocelular (TEC) ao bloquear o local de ligação da adenosina trifosfato (ATP). Em contextos celulares, ritlecitinib inibe especificamente as citocinas com cadeia γ comum (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21) que sinalizam através de recetores de cadeia γ comum dependentes da JAK3. Além disso, ritlecitinib inibe a família das cinases TEC, resultando na redução da atividade citolítica das células NK e dos linfócitos T CD8+.

As vias de sinalização mediadas pela JAK3 e pela família TEC estão ambas envolvidas na patogénese da alopecia areata, embora a fisiopatologia completa ainda esteja por compreender.

Efeitos farmacodinâmicos

*Subpopulações de linfócitos*
Em doentes com alopecia areata, o tratamento com ritlecitinib foi associado a decréscimos precoces dependentes da dose nos níveis absolutos de linfócitos, de linfócitos T (CD3) e de subpopulações de

linfócitos T (CD4 e CD8). Após a diminuição inicial, os níveis recuperaram parcialmente e permaneceram estáveis até 48 semanas. Não se observou alteração nos linfócitos B (CD19) em nenhum dos grupos de tratamento. Ocorreu um decréscimo precoce dependente da dose das células NK (CD16/56) que permaneceu estável no nível inferior até à semana 48.

*Imunoglobulinas*
Em doentes com alopecia areata, o tratamento com ritlecitinib não foi associado a alterações clinicamente significativas nas imunoglobulinas (Ig)G, IgM ou IgA até à semana 48, indicando ausência de imunossupressão humoral sistémica.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de ritlecitinib foram avaliadas num estudo principal, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (estudo AA-I) em doentes com alopecia areata com idade igual ou superior a 12 anos com perda de cabelo ≥ 50% do couro cabeludo, incluindo alopecia total e alopecia universal. A resposta dependente da dose de ritlecitinib também foi avaliada neste estudo. O período de tratamento do estudo consistiu de um período controlado por placebo de 24 semanas e um período de extensão de 24 semanas. O estudo AA-I avaliou um total de 718 doentes que foram aleatorizados para um dos seguintes regimes de tratamento durante 48 semanas: 1) 200 mg uma vez por dia durante 4 semanas seguido de 50 mg uma vez por dia durante 44 semanas; 2) 200 mg uma vez por dia durante 4 semanas seguido de 30 mg uma vez por dia durante 44 semanas; 3) 50 mg uma vez por dia durante 48 semanas; 4) 30 mg uma vez por dia durante 48 semanas; 5) 10 mg uma vez por dia durante 48 semanas; 6) placebo durante 24 semanas seguido de 200 mg uma vez por dia durante 4 semanas e 50 mg uma vez por dia durante 20 semanas; ou 7) placebo durante 24 semanas seguido de 50 mg durante 24 semanas.

Este estudo avaliou, como resultado primário, a proporção de participantes que alcançaram uma pontuação SALT (*Severity of Alopecia Tool*) ≤ 10 (90% ou mais de cobertura do couro cabeludo com cabelo) na semana 24. Adicionalmente, este estudo avaliou, como resultado secundário principal, a resposta PGI-C (*Patient's Global Impression of Change*) na semana 24, bem como avaliou como resultados secundários uma pontuação SALT ≤ 20 (80% ou mais de cobertura do couro cabeludo com cabelo) na semana 24 e melhoria no crescimento de novo das sobrancelhas e/ou pestanas na semana 24.

*Características no início do estudo*
Doentes do sexo masculino ou feminino com idade igual ou superior a 12 anos foram avaliados no estudo AA-I. Todos os doentes tinham alopecia areata com perda de cabelo ≥ 50% do couro cabeludo (pontuação SALT ≥ 50) sem evidência de crescimento de novo capilar terminal nos 6 meses anteriores e com o episódio atual de perda capilar no couro cabeludo ≤ 10 anos e sem qualquer outra causa conhecida para a perda de cabelo (por ex., alopecia androgenética).

Em todos os grupos de tratamento, 62,1% eram do género feminino, 68,0% eram caucasianos, 25,9% eram asiáticos e 3,8% eram negros ou afro-americanos. A média da idade dos doentes era de 33,7 anos e a maioria (85,4%) eram adultos (idade ≥ 18 anos). Um total de 105 (14,6%) doentes com idade dos 12 a < 18 anos e 20 (2,8%) doentes com idade igual ou superior a 65 anos foram incluídos. A média (DP) na pontuação SALT absoluta no início do estudo variava entre 88,3 (16,87) e 93,0 (11,50) nos grupos de tratamento; nos doentes sem alopecia total/alopecia universal no início do estudo, a pontuação SALT média variava entre 78,3 e 87,0. A maioria dos doentes nos grupos de tratamento tinha sobrancelhas (83,0%) e pestanas (74,7%) anormais. A mediana da duração desde o diagnóstico de alopecia areata era de 6,9 anos e a mediana da duração do episódio atual de alopecia areata era de 2,5 anos. A aleatorização foi estratificada por estado de alopecia total/alopecia universal, com 46% dos doentes classificados como alopecia total/alopecia universal com base numa pontuação SALT de 100 no início do estudo.

*Resposta clínica*
Uma proporção significativamente superior de doentes alcançou uma resposta SALT ≤ 10 com 50 mg de ritlecitinib comparado com o placebo na semana 24 (Tabela 3). A taxa de resposta SALT ≤ 10 para

50 mg de ritlecitinib aumentou na semana 48 (Figura 1).

Uma proporção significativamente superior de doentes alcançou uma resposta PGI-C com 50 mg de ritlecitinib comparado com o placebo na semana 24 (Tabela 3), com as taxas de resposta a continuarem a aumentar até à semana 48 (Figura 1).

Uma proporção significativamente superior de doentes alcançou uma resposta SALT ≤ 20 com 50 mg de ritlecitinib comparado com o placebo na semana 24 (Tabela 3). A taxa de resposta SALT ≤ 20 aumentou na semana 48.

Foram observadas melhorias no crescimento de novo das sobrancelhas e/ou pestanas na semana 24 (Tabela 3) com 50 mg de ritlecitinib nos doentes com sobrancelhas e/ou pestanas anormais no início do estudo, com aumentos adicionais observados na semana 48.

Os efeitos do tratamento na semana 24 nos subgrupos (idade, género, raça, região, peso, duração da doença desde o diagnóstico, duração do episódio atual, tratamento farmacológico anterior) eram consistentes com os resultados na população global do estudo. Os efeitos do tratamento na semana 24 no subgrupo alopecia total/alopecia universal foram inferiores, em comparação com o subgrupo sem alopecia total/sem alopecia universal. Os efeitos do tratamento na semana 24 nos adolescentes dos 12 a menos de 18 anos de idade eram consistentes com os resultados na população global do estudo.

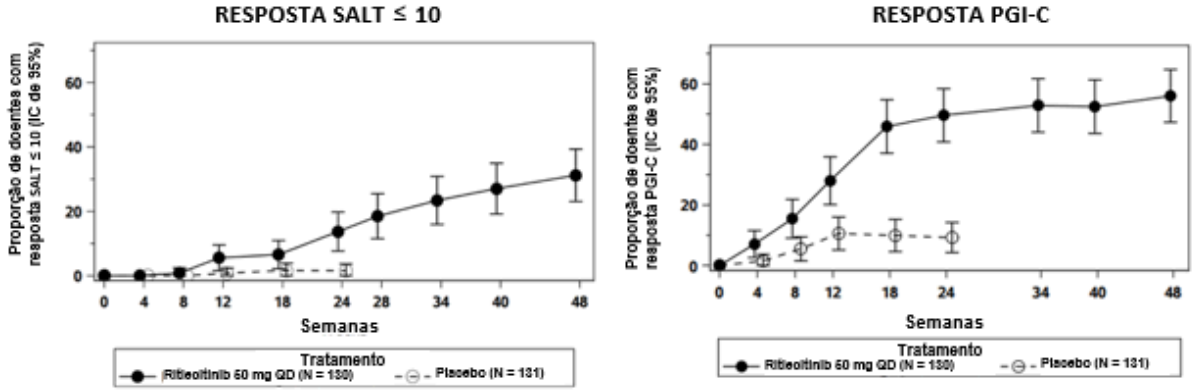
**Tabela 3. Resultados da eficácia do ritlecitinib na semana 24**

| Parâmetro | Ritlecitinib 50 mg uma vez por dia (N = 130) % de respondedores | Placebo (N = 131) % de respondedores | Diferença em relação ao placebo (IC de 95%) |
|---|---|---|---|
| Resposta SALT ≤ 10[a,b] | 13,4 | 1,5 | 11,9 (5,4; 18,3) |
| Resposta PGI-C[b,c] | 49,2 | 9,2 | 40,0 (28,9; 51,1) |
| Resposta SALT ≤ 20[d,e] | 23,0 | 1,6 | 21,4 (13,4; 29,5) |
| Resposta EBA[f] | 29,0 | 4,7 | 24,3 (14,8; 34,5) |
| Resposta ELA[g] | 28,9 | 5,2 | 23,7 (13,6; 34,5) |

Abreviaturas: EBA = avaliação das sobrancelhas; ELA = avaliação das pestanas; IC = intervalo de confiança; N = número total de doentes; PGI-C = *Patient's Global Impression of Change*; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

a. Os respondedores SALT ≤ 10 eram doentes com perda capilar ≤ 10% do couro cabeludo. A escala SALT varia entre 0 e 100 com 0 = ausência de perda capilar no couro cabeludo e 100 = perda capilar total no couro cabeludo.
b. Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade.
c. Os respondedores PGI-C eram doentes com uma pontuação de "melhorou moderadamente" ou "melhorou muito" com base numa escala de 7 pontos desde "melhorou muito" a "piorou muito".
d. Os respondedores SALT ≤ 20 eram doentes com perda capilar ≤ 20% do couro cabeludo. A escala SALT varia entre 0 e 100 com 0 = ausência de perda capilar no couro cabeludo e 100 = perda capilar total no couro cabeludo.
e. Estatisticamente significativo.
f. A resposta EBA é definida como uma melhoria de, pelo menos, 2 graus em relação ao início do estudo ou uma pontuação EBA normal numa escala de 4 pontos em doentes com sobrancelhas anormais no início do estudo.
g. A resposta ELA é definida como uma melhoria de, pelo menos, 2 graus em relação ao início do estudo ou uma pontuação ELA normal numa escala de 4 pontos em doentes com pestanas anormais no início do estudo.

**Figura 1. Resposta SALT ≤ 10 e PGI-C até à semana 48**




Abreviaturas: IC = intervalo de confiança; N = número total de doentes; PGI-C = *Patient Global Impression of Change*; QD = uma vez por dia; SALT = *Severity of Alopecia Tool*

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ritlecitinib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da alopecia areata (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta do ritlecitinib é de cerca de 64%. Baseado na administração oral e intravenosa da substância ativa marcada, a recuperação urinária relativa (oral/intravenosa) de compostos marcados foi de cerca de 89%, indicando uma elevada fração absorvida ($f_a$). As concentrações plasmáticas de pico são atingidas no prazo de 1 hora após múltiplas doses orais. Os alimentos não têm um impacto clinicamente significativo na extensão da absorção de ritlecitinib, visto que uma refeição com alto teor de gordura diminuiu a $C_{max}$ do ritlecitinib em ~32% e aumentou a $AUC_{inf}$ em ~11%. Em estudos controlados por placebo, ritlecitinib foi administrado sem ter em conta as refeições (ver secção 4.2).

*In vitro*, ritlecitinib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da BCRP. Contudo, uma vez que o ritlecitinib tem uma elevada fração absorvida ($f_a$) e tanto a $C_{max}$ como a AUC aumentam de forma proporcional à dose (intervalo de dose única entre 20 - 200 mg), não é de esperar que a gp-P e a BCRP tenham um impacto significativo na absorção de ritlecitinib.

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de ritlecitinib é de cerca de 74 l. Aproximadamente 14% de ritlecitinib em circulação encontra-se ligado às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina. O rácio de distribuição sangue/plasma de ritlecitinib é de 1,62. Ritlecitinib é um inibidor covalente cuja ligação a proteínas não alvo, tais como a MAP2K7, DOCK10, albumina, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 e UGT1A4 tem sido demonstrada, algumas das quais poderão ter relevância clínica em interações medicamentosas (ver secção 4.5).

Biotransformação

O metabolismo de ritlecitinib é mediado por múltiplas isoformas da glutationa S-transferase (GST: GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 citosólicas e proteínas associadas à membrana envolvidas no metabolismo de eicosanoides e glutationa [MAPEG]1/2/3 microssomais) e por enzimas do CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 e CYP2C9), sem que o contributo de uma única dessas vias de depuração ultrapasse os 25%. Assim sendo, os medicamentos que inibem uma via metabólica seletiva

têm pouca probabilidade de ter impacto nas exposições sistémicas de ritlecitinib. É improvável que inibidores seletivos de transportadores resultem em alterações clinicamente significativas na biodisponibilidade de ritlecitinib.

Num estudo com radiomarcação em seres humanos, ritlecitinib foi a espécie em circulação mais prevalente (30,4% da radioatividade em circulação) após administração oral, com um metabolito M2 *major* conjugado com a cisteína (16,5%), que é farmacologicamente inativo.

Eliminação

Ritlecitinib é eliminado principalmente por mecanismos de depuração metabólicos, com aproximadamente 4% da dose excretada na urina, sob a forma de substância ativa inalterada. Aproximadamente 66% da dose de ritlecitinib com radiomarcação é excretada na urina e 20% nas fezes. Após múltiplas doses orais, o estado estacionário foi alcançado aproximadamente por volta do dia 4 devido a FC não estacionária. Os parâmetros FC no estado estacionário, $AUC_{tau}$ e $C_{max}$, pareceram aumentar de uma forma aproximadamente proporcional à dose até 200 mg com uma semivida terminal média que varia entre 1,3 e 2,3 horas.

Populações especiais

*Peso corporal, género, genótipo, raça e idade*
O peso corporal, o género, o genótipo 1, M1 e T1 da GST, a raça e a idade não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na exposição ao ritlecitinib.

*Adolescentes (≥ 12 a < 18 anos)*
Com base numa análise de FC da população, não existe qualquer diferença clinicamente relevante nas exposições ao ritlecitinib em doentes adolescentes comparados com os adultos.

*Pediátrico (< 12 anos)*
A FC do ritlecitinib em crianças com menos de 12 anos de idade não foi ainda estabelecida.

Compromisso renal

A $AUC_{24}$ e $C_{max}$ em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min) foram de cerca de 55% e 44% superiores, respetivamente, comparados com participantes emparelhados com função renal normal. Isto foi confirmado pela análise de FC da população. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Ritlecitinib não foi estudado em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe de 60 a < 90 ml/min) ou moderado (TFGe de 30 a < 60 ml/min). Contudo, com base em resultados obtidos em doentes com compromisso renal grave, não é de esperar um aumento clinicamente significativo na exposição ao ritlecitinib nestes doentes. A TFGe e a classificação do estado da função renal dos participantes foram calculadas com a fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Com base nas considerações acima, não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave. Ritlecitinib não foi estudado em doentes com DRT ou em recetores de transplante renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático moderado (*Child Pugh B*) tiveram um aumento de 18,5% na $AUC_{24}$ do ritlecitinib comparados com participantes com função hepática normal. Ritlecitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático ligeiro (*Child Pugh*-A). Contudo, com base nos resultados obtidos em doentes com compromisso hepático moderado, não é de esperar um aumento clinicamente significativo na exposição ao ritlecitinib nestes doentes. Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (ver secção 4.2). Ritlecitinib não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (*Child Pugh*-C) (ver secção 4.3).

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Foi observada diminuição das contagens de linfócitos e diminuição da celularidade linfoide de órgãos e tecidos dos sistemas imunitário e hemolinfopoiético em estudos de toxicidade não clínicos, tendo sido atribuídas às propriedades farmacológicas (inibição da JAK3/TEC) do ritlecitinib.

A administração crónica de ritlecitinib a cães de raça Beagle levou à ocorrência de distrofia axonal em exposições sistémicas de, pelo menos, 7,4 vezes a exposição expectável em doentes tratados com 50 mg por dia (com base na $AUC_{24}$ não ligada). A distrofia axonal está, presumivelmente, relacionada com a ligação a proteínas neuronais não alvo. Desconhece-se se a distrofia axonal ocorreu em cães com exposições sistémicas mais reduzidas. Numa exposição sistémica 33 vezes acima da exposição expectável em doentes tratados com 50 mg por dia (com base na $AUC_{24}$ não ligada), a distrofia axonal foi associada a perda auditiva neurológica. Embora estes efeitos tenham revertido após a cessação de ritlecitinib em cães, não pode ser totalmente excluído o risco para doentes em regime de dosagem crónica (ver secção 4.4).

Genotoxicidade

Ritlecitinib não foi mutagénico no ensaio de mutagenicidade bacteriana (teste de Ames). Ritlecitinib não é aneugénico ou clastogénico para exposições iguais a 130 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada, tendo por base os resultados do ensaio do micronúcleo *in vivo* em medula óssea de rato.

Carcinogenicidade

Não foi observada evidência de tumorigenicidade em ratinhos Tg.ras H2 de 6 meses aos quais foi administrado ritlecitinib com exposições iguais a 11 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada. Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, foi observada uma incidência superior de timomas benignos em fêmeas e de adenomas foliculares tiroideus benignos em machos após a administração de ritlecitinib com exposições iguais a 29 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada. Nesta exposição a ritlecitinib, não pode ser excluída uma maior incidência de timomas malignos em fêmeas. Não foram observados timomas ou adenomas foliculares tiroideus relacionados com ritlecitinib com exposições iguais a 6,3 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Ritlecitinib não produziu efeitos na fertilidade de ratos fêmea com exposições iguais a 55 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada. Foram observados efeitos na fertilidade de ratos macho (mais perdas pré-implantação resultando em menor número de locais de implantação e no correspondente menor tamanho da ninhada em fêmeas nunca sujeitas a tratamento acasaladas com machos que receberam ritlecitinib) com exposições iguais a 55 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada. Não foram observados efeitos na fertilidade dos machos com exposições iguais a 14 vezes a DHMR com base numa AUC não ligada. Não foram observados efeitos na espermatogénese (contagem de esperma, taxa de produção de esperma, mobilidade e morfologia) com qualquer uma das doses no estudo de fertilidade em ratos.

No estudo de desenvolvimento embriofetal em fêmeas de rato gestantes, a administração oral de ritlecitinib desde o dia 6 até ao dia 17 da gestação resultou em malformações e variações esqueléticas fetais e pesos corporais fetais inferiores com exposições iguais ou superiores a 49 vezes a AUC não ligada com a DHMR (ver secção 4.3). Não se constataram efeitos no desenvolvimento embriofetal com exposições iguais a 16 vezes a AUC não ligada com a DHMR.

No estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhas gestantes, a administração oral de ritlecitinib desde o dia 7 até ao dia 19 da gestação resultou em pesos corporais fetais inferiores e incidências superiores de malformações viscerais, malformações esqueléticas e variações esqueléticas com exposições iguais a 55 vezes a AUC não ligada com a DHMR (ver secção 4.3). Não se constataram

efeitos no desenvolvimento embriofetal com exposições iguais a 12 vezes a AUC não ligada com a DHMR.

No estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração oral de ritlecitinib desde o dia 6 da gestação até ao dia 20 da lactação resultou em toxicidade do desenvolvimento, que incluiu menor sobrevivência pós-natal, pesos corporais inferiores das crias e atrasos do desenvolvimento secundários com exposições iguais a 41 vezes a AUC não ligada com a DHMR (ver secção 4.3). Fêmeas criadas na geração F1 apresentaram números médios inferiores de corpos lúteos com exposições iguais a 41 vezes a AUC não ligada com a DHMR. Não se constataram efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal com exposições iguais a 14 vezes a AUC não ligada com a DHMR.

Num estudo de toxicidade em ratos juvenis, a administração oral de ritlecitinib entre o dia 10 e o dia 60 pós-natal (comparável ao período entre a primeira infância e a idade adolescente nos humanos) não foi associada a efeitos nos sistemas nervoso ou esquelético.

Aleitamento

Após a administração de ritlecitinib a fêmeas de rato a amamentar, as concentrações de ritlecitinib no leite ao longo do tempo foram superiores às do plasma, tendo sido determinado que o rácio médio da AUC entre o leite e o plasma era de 2.2 (ver secção 4.3).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Crospovidona
Dibeenato de glicerol

Cápsula

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Azul Brilhante FCF (E133)

Tinta de impressão

Goma-laca
Propilenoglicol
Solução de amoníaco concentrada
Óxido de ferro negro (E172)
Hidróxido de potássio

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação relativamente à temperatura. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com um exsicante de sílica gel e fecho de polipropileno contendo 28 cápsulas.

Blisters de OPA/Al/PVC/Al contendo 10 cápsulas. Cada embalagem contém 30 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

# ANEXO II

**A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemanha

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de ritlecitinib em cada Estado-Membro, o Titular da AIM tem de chegar a acordo com a Autoridade Nacional Competente sobre o conteúdo e o formato do programa educacional, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa.

O programa educacional tem como objetivo aumentar a consciencialização acerca de questões de segurança do medicamento, especificamente no que diz respeito a infeções (incluindo herpes zóster e infeções graves e infeções oportunistas), acontecimentos tromboembólicos, incluindo trombose venosa

profunda, embolia pulmonar e trombose arterial, MACE, neoplasias malignas, neurotoxicidade e toxicidade embriofetal após exposição *in utero*.

O Titular da AIM deverá assegurar que, em cada Estado-Membro onde ritlecitinib é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores passíveis de prescrever, dispensar ou utilizar ritlecitinib têm acesso e/ou recebem o seguinte pacote educacional:

**O material educacional para o médico deve conter:**

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto informativo
- O Guia para profissionais de saúde
- O Cartão do Doente (CD)

**O guia para o profissional de saúde deverá conter os seguintes elementos-chave:**

- Linguagem para os profissionais de saúde (PS) informarem os doentes acerca da importância do CD.
- *Risco potencial de infeções (incluindo herpes zóster e infeções graves ou infeções oportunistas)*
    - Descrição que Litfulo não deve ser utilizado em doentes com uma infeção grave, ativa.
    - Informação sobre os riscos de infeções durante o tratamento com Litfulo.
    - Informação a recomendar que devem ser considerados os fatores de risco para infeções ao prescrever ritlecitinib incluindo idade e diabetes.
    - Detalhes sobre como reduzir o risco de infeção com medidas clínicas específicas (que parâmetros laboratoriais devem ser utilizados para iniciar Litfulo, rastreio para TB e rastreio para hepatites virais e interrupção temporária de Litfulo no caso de uma infeção não estar a responder a terapêutica apropriada até a infeção estar controlada).
    - Informação a afirmar que a utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada durante ou imediatamente antes do tratamento, com exemplos de vacinas vivas atenuadas.
- *Risco potencial de acontecimentos tromboembólicos, incluindo trombose venosa profunda, embolia pulmonar e trombose arterial*
    - Informação a descrever que foram observados acontecimentos de tromboembolismo venoso e arterial, incluindo MACE, em estudos com Litfulo.
    - Detalhes sobre como reduzir o risco potencial: Litfulo deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco conhecidos para tromboembolismo. Em doentes com suspeita de acontecimento tromboembólico, recomenda-se a descontinuação de Litfulo e uma rápida reavaliação. Os benefícios e os riscos do tratamento devem ser ponderados, antes de ser iniciada a terapêutica com Litfulo nos doentes.
- *Risco potencial de neoplasias malignas*
    - Informação a descrever que foram observadas neoplasias malignas, incluindo cancro da pele não melanoma, em estudos com Litfulo.
    - Detalhes sobre como reduzir o risco potencial com medidas clínicas específicas (que os benefícios e os riscos do tratamento com Litfulo devem ser ponderados, antes de ser iniciado em doentes com uma neoplasia maligna conhecida ou ao ponderar prosseguir a terapêutica com Litfulo em doentes que desenvolvam uma neoplasia maligna e que o exame periódico da pele é recomendado para doentes que estão em risco acrescido de cancro da pele).
- *Risco potencial de neurotoxicidade*
    - Informação a descrever que foi observada distrofia axonal relacionada com o ritlecitinib em estudos de toxicidade crónica em cães de raça Beagle em exposições sistémicas de, pelo menos, 7,4 vezes a exposição expectável em doentes tratados com 50 mg por dia. Numa exposição sistémica 33 vezes acima da exposição expectável em doentes tratados com 50 mg por dia, a distrofia axonal foi associada a perda auditiva neurológica. Embora estes efeitos tenham revertido após a cessação de ritlecitinib em cães, não pode ser totalmente excluído o risco para doentes em regime de dosagem crónica. Os dados clínicos disponíveis não indicaram efeitos em resultados neurológicos ou audiológicos.
    - Detalhes sobre como reduzir o risco de neurotoxicidade, o tratamento com Litfulo deve ser descontinuado caso ocorram sintomas neurológicos inexplicáveis.

- *Risco potencial de toxicidade embriofetal após exposição in utero*
    - Informação a descrever que a quantidade de dados sobre a utilização de Litfulo em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.
    - Detalhes sobre como reduzir o risco de exposição durante a gravidez para as mulheres com potencial para engravidar, baseado no seguinte: Litfulo é contraindicado durante a gravidez, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a cessação de Litfulo e as doentes devem ser aconselhadas a informar o seu PS imediatamente se pensarem que podem estar grávidas ou se a gravidez for confirmada.

**O pacote informativo para o doente deve conter:**

- Folheto informativo
- Cartão do doente

- **O cartão do doente** deve conter as seguintes mensagens-chave:

    - Informação a descrever Litfulo (por ex. o que é e para que é utilizado).
    - Dados de contacto do médico prescritor de Litfulo.
    - Indicação de que o doente deve trazer o CD sempre consigo e que o deve mostrar a quaisquer PS envolvidos no seu tratamento (ou seja, não prescritores de Litfulo, PS de serviços de urgência, etc.).
    - Descrição dos sinais/sintomas de infeções para os quais o doente precisa de estar atento, para que possa procurar assistência junto do seu profissional de saúde:
        - Informação a aconselhar os doentes e os seus PS acerca do risco das vacinas vivas quando estas são administradas imediatamente antes e durante a terapêutica com Litfulo, com exemplos de vacinas vivas.
    - Relembrar do risco de cancro. Sobre o cancro da pele relembrar de informar o seu médico se notar algum novo crescimento na pele.
    - Descrição dos sinais/sintomas de acontecimentos tromboembólicos, incluindo coágulos sanguíneos nas veias (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar) e coágulos sanguíneos numa artéria (trombose arterial), no coração (ataque cardíaco), no cérebro (AVC) ou no olho (perda profunda da visão num olho) para os quais o doente precisa de estar atento, para que possa procurar assistência junto do seu profissional de saúde.
    - Indicação de que o tratamento com Litfulo deve ser descontinuado caso ocorram sintomas neurológicos inexplicáveis.
    - Indicação de que a quantidade de dados sobre a utilização de Litfulo em mulheres grávidas é limitada ou inexistente.
    - Indicação sobre como reduzir o risco de exposição durante a gravidez no caso de mulheres com potencial para engravidar com base no seguinte:
        - Litfulo é contraindicado durante a gravidez, as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contracetivos eficazes durante o tratamento e durante 1 mês após a cessação de Litfulo e as doentes devem ser aconselhadas a informar o seu PS imediatamente se pensarem que podem estar grávidas ou se a gravidez for confirmada.
        - Um lembrete para utilizar métodos contracetivos, que Litfulo é contraindicado durante a gravidez e para informar o respetivo profissional de saúde, se a doente engravidar enquanto estiver a tomar Litfulo.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

# A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM PARA A EMBALAGEM BLISTER PARA 50 MG**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas
ritlecitinib

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada (consultar o folheto informativo para mais informação).

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 cápsulas
90 cápsulas

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não dividir, esmagar ou mastigar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1755/002 30 cápsulas
EU/1/23/1755/003 90 cápsulas

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

litfulo 50 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA 50 MG**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas
ritlecitinib

## 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

## 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose mono-hidratada(consultar o folheto informativo para mais informação).

## 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 cápsulas

## 5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Não dividir, esmagar ou mastigar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

## 6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## 7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o exsicante.

## 8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz

## 10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

## 11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1755/001 28 cápsulas

## 13. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

## 15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

## 16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

litfulo 50 mg

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS PARA CÁPSULAS DE 50 MG**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas
ritlecitinib

## 2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pfzer Europe MA EEIG (como logótipo do titular da AIM)

## 3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

## 4. NÚMERO DO LOTE

Lot

## 5. OUTROS

# B. FOLHETO INFORMATIVO

**Folheto informativo:Informação para o doente**

**Litfulo 50 mg cápsulas**
ritlecitinib

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

Para além deste folheto, o seu médico irá dar-lhe um cartão do doente, que contém informação de segurança importante que precisa de saber. Traga este cartão sempre consigo.

**O que contém este folheto:**


1. O que é Litfulo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Litfulo
3. Como tomar Litfulo
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Litfulo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações


## 1. O que é Litfulo e para que é utilizado

Litfulo contém a substância ativa ritlecitinib. É utilizado para tratar a alopecia areata grave em adultos e adolescentes com 12 anos de idade ou mais. A alopecia areata é uma doença na qual o próprio sistema imunitário ataca os folículos pilosos, causando uma inflamação que resulta na perda de pilosidade no couro cabeludo, face e/ou outras partes do corpo.

Litfulo atua ao reduzir a atividade de enzimas chamadas JAK3 e cinases da família TEC que estão envolvidas na inflamação dos folículos pilosos. Isto, reduz a inflamação, levando a novo crescimento de cabelo em doentes com alopecia areata.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Litfulo

**Não tome Litfulo**
- se tem alergia ao ritlecitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma infeção grave ativa, incluindo tuberculose.
- se tem problemas graves do fígado.
- se está grávida ou a amamentar (ver a secção “Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade”).

**Advertências e precauções**
Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante o tratamento com Litfulo se:
- tem uma infeção (possíveis sinais podem ser febre, transpiração, arrepios, dores musculares, tosse, falta de ar, sangue na expetoração, perda de peso, diarreia, dor de barriga, sensação de

ardor ao urinar, urinar mais frequentemente do que é habitual, sentir-se muito cansado). Litfulo pode reduzir a capacidade do seu organismo para combater infeções e assim agravar uma infeção existente ou tornar mais provável que contraia uma infeção nova.
- tem diabetes ou tem idade superior a 65 anos, pode ter um risco aumentado de ter infeções
- tem ou já teve tuberculose ou se esteve em contacto próximo com alguém com tuberculose ou se vive ou viaja para zonas onde a tuberculose é bastante comum. O seu médico vai testá-lo quanto à tuberculose antes de iniciar Litfulo e poderá repetir esses testes durante o tratamento.
- alguma vez teve uma infeção por herpes (tal como varicela ou zona), uma vez que Litfulo pode permitir o seu reaparecimento. Informe o seu médico se tiver uma erupção na pele dolorosa com bolhas, pois isso pode ser um sinal de zona.
- alguma vez teve hepatite B ou hepatite C. O seu médico vai testá-lo quanto às hepatites antes de iniciar Litfulo e poderá repetir esses testes durante o tratamento.
- tem cancro ou já teve algum tipo de cancro – não há a certeza se Litfulo aumenta o risco de cancro e o seu médico irá discutir consigo se o tratamento com este medicamento é apropriado e se serão necessários *check-ups*, incluindo exames regulares da pele, durante o tratamento.
- tem coágulos de sangue nas veias das pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar). Informe o seu médico se tiver uma perna inchada dolorosa, dor no peito ou falta de ar pois podem ser sinais de coágulos de sangue nas veias.
- já teve coágulos de sangue numa artéria no olho (oclusão retiniana) ou no coração (ataque cardíaco). Informe o seu médico caso sinta alterações agudas de visão (visão turva, perda parcial ou completa da visão), dor no peito, falta de ar, pois estas alterações podem ser sinais de coágulos de sangue nas artérias.
- recebeu recentemente ou planeia receber uma vacinação (imunização) – isto porque determinadas vacinas (vacinas vivas) não são recomendadas durante a utilização de Litfulo. Fale com o seu médico para confirmar se as suas vacinações estão atualizadas e se necessita de vacinações adicionais, incluindo vacinação para a zona, antes de iniciar o tratamento com Litfulo.
- experienciar sintomas inexplicáveis causados por um problema com o sistema nervoso enquanto está a tomar Litfulo. O médico vai conversar consigo, indicando se o tratamento deve ou não ser descontinuado.

<u>Análises de monitorização adicionais</u>
O seu médico vai pedir análises ao sangue para verificar se tem uma contagem de glóbulos brancos baixa ou uma contagem de plaquetas baixa antes e, aproximadamente, 4 semanas após o início do tratamento com Litfulo e poderá ajustar o seu tratamento, se for necessário.

**Crianças**
Este medicamento não está aprovado para utilização em crianças com menos de 12 anos de idade porque a segurança e os benefícios de Litfulo não foram estabelecidos nesta faixa etária.

**Outros medicamentos e Litfulo**
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Litfulo, se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar:
- ansiedade ou distúrbios do sono (tais como, midalozam);
- problemas do ritmo cardíaco (tais como, quinidina);
- gota (tais como, colquicina);
- rejeição de transplantes de órgãos (tais como, ciclosporina, everolímus, tacrolímus e sirolímus);
- enxaquecas (tais como, di-hidroergotamina e ergotamina);
- esquizofrenia e psicose crónica (tais como, pimozida);
- asma (tais como, teofilina);
- espasmos musculares (tais como, tizanidina);
- fibrose pulmonar idiopática (tais como, pirfenidona).

Litfulo poderá aumentar a quantidade destes medicamentos no sangue.

Se alguma das situações acima se aplica a si ou se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Litfulo.

**Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade**
Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Contraceção nas mulheres
Se é uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método de contraceção eficaz durante o tratamento com Litfulo e durante, pelo menos, um mês após a sua última dose do tratamento. O seu médico pode aconselhá-la sobre métodos contracetivos adequados.

Gravidez
Não utilize Litfulo se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar. Este medicamento pode ser prejudicial para o feto. Informe o seu médico imediatamente se engravidar ou pensar que pode ter engravidado durante o tratamento.

Amamentação
Não utilize Litfulo durante a amamentação, uma vez que se desconhece se este medicamento passa para o leite materno ou se afeta os bebés lactentes. Deve decidir em conjunto com o seu médico se vai amamentar ou utilizar este medicamento.

Fertilidade
Desconhece-se se Litfulo reduz a fertilidade nas mulheres ou nos homens com potencial para engravidar.

**Condução de veículos e utilização de máquinas**
Litfulo produz pouco ou nenhum efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

**Litfulo contém lactose**
Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## 3. Como tomar Litfulo

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 50 mg uma vez por dia tomada por via oral.

Deve engolir a cápsula inteira com água. Não abra, esmague ou mastigue a cápsula antes de a engolir pois pode alterar a quantidade de medicamento que entra para o seu organismo.

Pode tomar a cápsula com ou sem alimentos.

**Se tomar mais Litfulo do que deveria**
Se tomar mais Litfulo do que deveria, contacte o seu médico. Poderá ter alguns dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

**Caso se tenha esquecido de tomar Litfulo**
- Caso se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar, a menos que a próxima dose deva ser tomada em menos de 8 horas.
- Se faltarem menos de 8 horas para tomar a próxima dose, omita a dose esquecida e tome a dose seguinte à hora habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma cápsula que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar Litfulo**
Não deve parar de tomar Litfulo sem falar sobre isso com o seu médico.

Caso necessite de parar de tomar Litfulo durante um curto período de tempo (não mais de 6 semanas), o risco de perda capilar no couro cabeludo é reduzido.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Efeitos indesejáveis graves**

Fale com o seu médico e procure assistência médica imediatamente se tiver quaisquer sinais de:
- Zona (herpes zóster), uma erupção na pele dolorosa, com bolhas e com ou sem febre
- Urticária, uma erupção na pele com comichão

**Outros efeitos indesejáveis**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
- Infeções no nariz, garganta ou traqueia
- Diarreia
- Tonturas
- Acne
- Erupção na pele (que não urticária e zona)
- Inflamação (inchaço) dos folículos capilares, a qual pode ser dolorosa e acompanhada de comichão (foliculite)
- Aumento de uma enzima chamada creatinafosfocinase, revelado por uma análise ao sangue (aumento da creatinafosfocinase sérica)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)
- Contagem de plaquetas baixa, revelada por uma análise ao sangue (diminuição da contagem de plaquetas)
- Contagem de glóbulos brancos baixa, revelada por uma análise ao sangue (diminuição da contagem de linfócitos)
- Aumento das enzimas do fígado no sangue (aumento da ALT e AST)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Litfulo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, no frasco ou no blister após "EXP". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação relativamente à temperatura. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

**Qual a composição de Litfulo**

- A substância ativa é o ritlecitinib.
  Cada cápsula contém tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

- Os outros componentes são:
  Conteúdo da cápsula: celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, crospovidona, dibeenato de glicerol (ver secção 2 "Litfulo contém lactose mono-hidratada").
  Cápsula: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), azul Brilhante FCF (E133).
  Tinta de impressão: goma-laca, propilenoglicol, solução de amoníaco concentrada, óxido de ferro negro (E172), hidróxido de potássio.

**Qual o aspeto de Litfulo e conteúdo da embalagem**

As cápsulas opacas de Litfulo 50 mg possuem um corpo amarelo e uma tampa azul, com aproximadamente 16 mm de comprimento e 6 mm de largura, com "RCB 50" impresso no corpo e "Pfizer" impresso na tampa a preto.

As cápsulas de 50 mg são fornecidas em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com fecho de polipropileno contendo 28 cápsulas ou em blisters de OPA/Al/PVC/Al contendo 30 ou 90 cápsulas. O frasco contém um exsicante de sílica gel utilizado para manter as cápsulas secas. Não engolir o exsicante de sílica gel.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**
Icepharma hf.
Sími:+354 540 8000

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

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

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

**Malta**
Vivian Corporation Ltd.
Tel:+356 21344610

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

**Norge**
Pfizer AS
Tlf:+47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**.

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.