

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Litfulo 50 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare capsulă conține ritlecitinib tosilat echivalent la ritlecitinib 50 mg.

### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză monohidrat 21,27 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

Capsule opace, cu corp galben și capac albastru, de aproximativ 16 mm lungime și 6 mm lățime, din care corpul este inscripționat cu „RCB 50”, iar capacul este inscripționat cu „Pfizer”, cu cerneală de culoare neagră.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Litfulo este indicat pentru tratamentul formei severe de alopecia areata la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste (vezi pct. 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie început și supravegheat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticul și tratamentul alopeciei areata.

#### Doze

Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi.

Raportul beneficiu-risc al tratamentului trebuie să fie reevaluat la intervale de timp regulate, în funcție de caracteristicile individuale ale pacientului.

Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după 36 de săptămâni.

**Tabelul 1. Analize de laborator și recomandări privind monitorizarea**

Analize de laborator	Recomandări privind monitorizarea	Acțiune
Număr de trombocite	Înainte de inițierea tratamentului, la 4 săptămâni după inițiere și, ulterior, în conformitate cu monitorizarea de rutină a pacientului.	Tratamentul trebuie oprit definitiv dacă numărul de trombocite este $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ .
Limfocite		Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă NAL este $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ și poate fi reluat odată ce NAL revine peste această valoare.

Abreviere: NAL = numărul absolut de limfocite

#### *Inițierea tratamentului*

Tratamentul cu ritlecitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite (NAL)  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  sau un număr de trombocite  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$  (vezi pct. 4.4).

#### *Întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului*

Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă sau o infecție oportunistă, tratamentul cu ritlecitinib trebuie întrerupt temporar, până când infecția este controlată (vezi pct. 4.4).

Întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului poate fi necesară pentru gestionarea anomaliilor hematologice, așa cum sunt descrise în Tabelul 1.

Dacă este necesară întreruperea temporară a tratamentului, riscul de pierdere semnificativă a părului care a crescut din nou pe scalp este scăzut, după o întrerupere temporară pentru mai puțin de 6 săptămâni.

#### *Doze omise*

Dacă o doză este omisă, pacienții trebuie sfătuiți să își ia doza cât mai curând posibil, cu excepția situației în care sunt mai puțin de 8 ore până la următoarea doză, caz în care pacientul nu mai trebuie să ia doza omisă. Ulterior, administrarea trebuie reluată la momentul programat în mod obișnuit.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Ritlecitinib nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST) sau la pacienți cu transplant renal și, de aceea, nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) (vezi pct. 5.2). Ritlecitinib este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

##### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Există date limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

##### *Copii și adolescenți*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta între 12 și  $< 18$  ani.

Profilul de siguranță și eficacitatea Litfulo la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Litfulo trebuie administrat o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie zdrobite, divizate sau mestecate, deoarece aceste metode de administrare nu au fost analizate în cadrul studiilor clinice.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Infecții active grave, inclusiv tuberculoză (TBC) (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).
- Sarcină și alăptare (vezi pct. 4.6).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Infecții grave

Au fost raportate infecții grave la pacienții tratați cu ritlecitinib. Cele mai frecvente infecții grave au fost apendicita, infecția de tip COVID-19 (inclusiv pneumonia) și sepsisul. Tratamentul cu ritlecitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu o infecție activă gravă (vezi pct. 4.3).

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere la pacienții:

- cu infecții cronice sau recurente
- care au fost expuși la tuberculoză (TBC)
- cu antecedente de infecții grave sau oportuniste
- care au locuit sau au călătorit în zone cu TBC endemică sau micoze endemice, sau
- cu afecțiuni de fond care îi pot predispuce la infecții

Pacienții trebuie monitorizați atent în ceea ce privește dezvoltarea semnelor și simptomelor de infecție în timpul și după întreruperea tratamentului cu ritlecitinib. Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă sau o infecție oportunistă. Un pacient care dezvoltă o infecție nouă în timpul tratamentului cu ritlecitinib trebuie să fie supus unei evaluări diagnostice prompte și complete, adecvate unui pacient imunocompromis, trebuie inițiat tratamentul antimicrobian corespunzător și trebuie atent monitorizat. Dacă este întrerupt temporar, tratamentul cu ritlecitinib poate fi reluat odată ce infecția este controlată.

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la vârstnici și la grupa de pacienți cu diabet zaharat, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se tratează vârstnicii și pacienții cu diabet zaharat și trebuie acordată o atenție specială cu privire la apariția infecțiilor.

#### *Tuberculoza*

Pacienții trebuie evaluați pentru TBC înainte de a iniția tratamentul cu ritlecitinib. Ritlecitinib nu trebuie administrat pacienților cu TBC activă (vezi pct. 4.3). Pentru pacienții cu un diagnostic nou de TBC latentă sau de TBC latentă netratată anterior, trebuie început tratamentul antituberculos înainte de a iniția tratamentul cu ritlecitinib. Pentru pacienții cu un test negativ pentru TBC latentă, trebuie avut în continuare în vedere tratamentul antituberculos, înainte de a iniția tratamentul cu ritlecitinib la cei cu risc crescut și trebuie avută în vedere evaluarea în timpul tratamentului cu ritlecitinib pentru pacienții cu risc crescut de TBC.

### *Reactivarea virală*

A fost raportată reactivarea virală, inclusiv cazuri de reactivare a virusului herpetic (de exemplu, herpes zoster) (vezi pct. 4.8). Dacă un pacient dezvoltă herpes zoster, poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului până când episodul se rezolvă.

Trebuie efectuată evaluarea pentru hepatita virală, în conformitate cu ghidurile clinice, înainte de inițierea tratamentului cu ritlecitinib. Pacienții cu dovezi de infecție de tip hepatită B sau C au fost excluși din studiile cu ritlecitinib. În timpul tratamentului cu ritlecitinib se recomandă monitorizarea pentru reactivarea hepatitei virale în conformitate cu ghidurile clinice. Dacă există dovezi de reactivare, trebuie consultat un specialist hepatolog.

### Afecțiuni maligne (inclusiv cancer de piele non-melanom)

Au fost raportate afecțiuni maligne, inclusiv cancer de piele non-melanom (CPNM), la pacienții tratați cu ritlecitinib.

Nu se cunoaște dacă inhibiția selectivă JAK3 poate fi asociată cu reacții adverse produse de inhibiția kinazei Janus (JAK), care implică predominant JAK1 și JAK2. Într-un studiu de dimensiuni mari, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR), cu vârsta de 50 de ani și peste, care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o rată de incidență mai mare a afecțiunilor maligne, în special a cancerului pulmonar, a limfomului și a CPNM, la tofacitinib comparativ cu inhibitorii ai factorului de necroză tumorală (TNF).

Sunt disponibile date clinice limitate pentru a evalua relația potențială dintre gradul de expunere la ritlecitinib și dezvoltarea afecțiunilor maligne. Sunt în desfășurare evaluări ale profilului de siguranță pe termen lung. Riscurile și beneficiile tratamentului cu ritlecitinib trebuie avute în vedere înainte de inițierea sau continuarea tratamentului la pacienții cu o afecțiune malignă cunoscută, alta decât un CPNM tratat cu succes sau un cancer cervical.

Se recomandă examinarea periodică a pielii la pacienții care prezintă un risc crescut de cancer de piele.

### Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP)

Au fost raportate evenimente de tromboembolism venos sau arterial, inclusiv MACE, la pacienții tratați cu ritlecitinib.

Nu se cunoaște dacă inhibiția selectivă a JAK3 poate fi asociată cu reacții adverse produse de inhibiția JAK, care implică predominant JAK1 și JAK2. Într-un studiu de dimensiuni mari, randomizat, controlat activ, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste, care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, a fost observată o rată de incidență mai mare a MACE, definite ca deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal și accident vascular cerebral non-letal, precum și o rată de incidență mai mare, dependentă de doză, a tromboembolismului venos, inclusiv TVP și EP, la tofacitinib comparativ cu inhibitorii TNF.

Sunt în desfășurare evaluări ale profilului de siguranță al ritlecitinib pe termen lung. Ritlecitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism. La pacienții cu suspiciune de eveniment tromboembolic, se recomandă oprirea definitivă a tratamentului cu ritlecitinib și reevaluarea promptă. Beneficiile și riscurile tratamentului cu ritlecitinib trebuie avute în vedere înainte de a iniția tratamentul la pacienți.

### Evenimente neurologice

În studiile de toxicitate cronică efectuate la câinii Beagle a fost observată distrofie axonală asociată cu ritlecitinib (vezi pct. 5.3). Tratamentul cu ritlecitinib trebuie oprit definitiv în cazurile în care apar simptome neurologice inexplicabile.

## Anomalii hematologice

Tratamentul cu ritlecitinib a fost asociat cu scăderi ale numărului de limfocite și numărului de trombocite (vezi pct. 4.8). Înainte de inițierea tratamentului cu ritlecitinib, trebuie determinate NAL și numărul de trombocite (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu ritlecitinib nu trebuie inițiat la pacienții cu un  $NAL < 0,5 \times 10^3/mm^3$  sau un număr de trombocite  $< 100 \times 10^3/mm^3$ . După inițierea tratamentului cu ritlecitinib, se recomandă întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului, în cazul apariției anomaliilor legate de NAL și numărul de trombocite (vezi pct. 4.2). Determinarea NAL și a numărului de trombocite se recomandă la 4 săptămâni după inițierea tratamentului cu ritlecitinib și ulterior, în conformitate cu monitorizarea de rutină a pacientului.

## Vaccinări

Nu sunt disponibile date privind răspunsul la vaccinare al pacienților tratați cu ritlecitinib. Administrarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul sau imediat anterior tratamentului cu ritlecitinib. Înainte de inițierea tratamentului cu ritlecitinib, se recomandă ca pacienții să aibă efectuate toate imunizările, inclusiv vaccinarea profilactică împotriva herpes zoster, în conformitate cu ghidurile de imunizare în vigoare.

## Vârstnici

Există date limitate la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani. Vârsta pare să fie un factor de risc pentru un NAL mai scăzut la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani.

## Excipienți cu efect cunoscut

### *Lactoză*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Potențialul altor medicamente de a influența farmacocinetica ritlecitinib

Administrarea concomitentă cu doze multiple de 200 mg de itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut aria de sub curbă ( $ASC_{inf}$ ) pentru ritlecitinib cu aproximativ 15%. Acest lucru nu este considerat semnificativ clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei atunci când ritlecitinib este administrat concomitent cu inhibitori ai CYP3A.

Administrarea concomitentă cu doze multiple de 600 mg de rifampicină, un inductor puternic al enzimelor CYP, a scăzut  $ASC_{inf}$  pentru ritlecitinib cu aproximativ 44%. Acest lucru nu este considerat semnificativ clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei atunci când ritlecitinib este administrat concomitent cu inductori ai enzimelor CYP.

### Potențialul ritlecitinib de a influența farmacocinetica altor medicamente

Dozele multiple de 200 mg ritlecitinib administrat o dată pe zi au crescut  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  pentru midazolam, un substrat al CYP3A4, de aproximativ 2,7 și, respectiv, 1,8 ori. Ritlecitinib este un inhibitor moderat al CYP3A; trebuie luate măsuri de precauție atunci când ritlecitinib este utilizat concomitent cu substraturi ale CYP3A (de exemplu, chinidina, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, pimozida), în cazul cărora modificări moderate ale concentrațiilor pot conduce la reacții adverse grave. Trebuie luate în considerare recomandări de ajustare a dozei pentru substraturile CYP3A (de exemplu, colchicină, everolimus, tacrolimus, sirolimus).

Dozele multiple de 200 mg ritlecitinib administrat o dată pe zi au crescut  $ASC_{inf}$  și  $C_{max}$  pentru cafeină, un substrat al CYP1A2, de aproximativ 2,7 și, respectiv, 1,1 ori. Ritlecitinib este un inhibitor moderat

al CYP1A2; trebuie luate măsuri de precauție atunci când ritlecitinib este utilizat concomitent cu substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, tizanidina), în cazul cărora modificări moderate ale concentrațiilor pot conduce la reacții adverse grave. Trebuie luate în considerare recomandări de ajustare a dozei pentru substraturile CYP1A2 (de exemplu, teofilină, pirfenidonă).

Administrarea concomitentă a unei dozei unice de ritlecitinib de 400 mg a crescut  $ASC_{inf}$  pentru sumatriptan (un substrat pentru transportorul de cationi organici [OCT]1) de aproximativ 1,3 până la 1,5 ori față de doza de sumatriptan administrată singură. Creșterea gradului de expunere la sumatriptan nu este considerată relevantă clinic. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când ritlecitinib este utilizat concomitent cu substraturi ale OCT1, în cazul cărora, modificări mici ale concentrațiilor pot conduce la reacții adverse grave.

Ritlecitinib nu a produs modificări semnificative ale gradului de expunere la contraceptive orale (de exemplu, etinilestradiol sau levonorgestrel), la substraturile CYP2B6 (de exemplu, efavirenz), la substraturile CYP2C (de exemplu, tolbutamida) sau la substraturile transportorului de anioni organici (OAT)P1B1, proteina care determină rezistență în cancerul mamar (BCRP) și OAT3 (de exemplu, rosuvastatina).

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă

Ritlecitinib nu este recomandat femeilor aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 1 lună după ultima doză de Litfulo.

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date sau există date limitate privind utilizarea ritlecitinib la femeile gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ritlecitinib a fost teratogen la șobolani și la iepuri, în doze mari (vezi pct. 5.3). Litfulo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

#### Alăptarea

Datele farmacologice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția ritlecitinib în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Litfulo este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

Efectele ritlecitinib asupra fertilității la om nu au fost evaluate. Nu a existat niciun efect asupra fertilității la șobolan, la expuneri relevante clinic (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Litfulo nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt diareea (9,2%), acneea (6,2%), infecții ale tractului respirator superior (6,2%), urticaria (4,6%), erupția cutanată tranzitorie (3,8%), foliculita (3,1%) și amețeala (2,3%).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În total, 1630 pacienți au fost tratați cu ritlecitinib în studiile controlate cu placebo pentru alopecia areata, reprezentând 2303 pacient-ani de expunere. Au fost integrate datele din trei studii controlate cu placebo (130 de participanți în tratament cu doza de 50 mg administrată o dată pe zi și 213 pacienți în grupul placebo) pentru a evalua profilul de siguranță al ritlecitinib în comparație cu placebo, pe o perioadă de până la 24 săptămâni după inițierea tratamentului.

În Tabelul 2 sunt enumerate toate reacțiile adverse observate în studiile controlate cu placebo pentru alopecia areata, prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență, utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

**Tabelul 2. Reacții adverse**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>
Infecții și infestări	Herpes zoster Foliculită Infecții ale tractului respirator superior	
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee Urticarie Erupție cutanată tranzitorie	
Investigații diagnostice	Concentrație plasmatică crescută a creatin fosfokinazei	Număr scăzut de trombocite Număr scăzut de limfocite Concentrație plasmatică crescută a alanin aminotransferazei $> 3 \times \text{LSN}^a$ Concentrație crescută a aspartat aminotransferazei $> 3 \times \text{LSN}^a$

a. Include modificările detectate în timpul monitorizării parametrilor de laborator

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Infecții*

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni, procentul tuturor infecțiilor raportate a fost de 31% la pacienții (80,35 la 100 pacient-ani) din grupul placebo și de 33% la pacienții (74,53 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg. În studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, procentul tuturor infecțiilor raportate a fost de 51% la pacienții (89,32 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare.

Dintre toți pacienții tratați cu ritlecitinib, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și un studiu pentru vitiligo, procentul tuturor infecțiilor raportate a fost de 45,4% la pacienții (50,02 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare. Majoritatea infecțiilor au fost ușoare sau moderate ca severitate.



În studiile controlate cu placebo, procentul pacienților care au raportat reacții adverse legate de infecții de tip herpes zoster a fost de 1,5% în grupul tratat cu ritlecitinib 50 mg, comparativ cu 0 în grupul placebo. Toate evenimentele legate de herpes zoster au fost non-grave: 1 pacient căruia i se administrase ritlecitinib 200 mg/50 mg (200 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni, urmat de 50 mg o dată pe zi) a prezentat un eveniment de infecție cu virusul varicelo-zosterian care a îndeplinit criteriile de infecție oportunistă (herpes zoster multidermatomal). În studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, 2,3% din pacienți (2,61 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu doză mai mare, au raportat herpes zoster. Dintre toți pacienții tratați cu ritlecitinib, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și dintr-un studiu pentru vitiligo, rata de incidență a herpes zoster a fost de 1,10 la 100 pacient-ani la pacienții tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare.

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni, nu a fost raportată nicio infecție gravă la pacienții din grupul placebo sau la pacienții tratați cu ritlecitinib 50 mg. Procentul și rata de incidență a infecțiilor grave la pacienții tratați cu ritlecitinib 200 mg/50 mg a fost de 0,9% (2,66 la 100 pacient-ani). În studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, infecțiile grave au fost raportate la 0,8% din pacienții (0,86 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare. Dintre toți pacienții tratați cu ritlecitinib, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și dintr-un studiu pentru vitiligo, procentul și rata de incidență a infecțiilor grave la pacienții tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare a fost de 0,8% (0,59 la 100 pacient-ani).

#### *Infecții oportuniste*

Infecții oportuniste de tip herpes zoster multidermatomal au fost raportate la 1 pacient (0,50 la 100 pacient-ani) tratat cu ritlecitinib 200 mg/50 mg în studiile controlate cu placebo, la niciun pacient din studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni și la 2 pacienți (0,09 la 100 pacient-ani) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și dintr-un studiu pentru vitiligo. Cazurile de infecții oportuniste de tip herpes zoster au fost ușoare sau moderate ca severitate.

#### *Scăderea numărului de limfocite*

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni și în studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, tratamentul cu ritlecitinib a fost asociat cu o scădere a numărului de limfocite. Efectele maxime asupra limfocitelor au fost observate în interval de 4 săptămâni, după care numărul de limfocite a rămas stabil la un nivel mai scăzut pe perioada de menținere a tratamentului. Dintre toți pacienții tratați cu ritlecitinib, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și dintr-un studiu pentru vitiligo, NAL confirmat  $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$  a apărut la 2 participanți ( $< 0,1\%$ ) tratați cu ritlecitinib 50 mg.

#### *Scăderea numărului de trombocite*

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni și în studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, tratamentul cu ritlecitinib a fost asociat cu o scădere a numărului de trombocite. Efectele maxime asupra trombocitelor au fost observate în interval de 4 săptămâni, după care numărul de trombocite a rămas stabil la un nivel mai scăzut pe perioada de menținere a tratamentului. Dintre toți pacienții tratați cu ritlecitinib, în analiza datelor integrate privind profilul de siguranță, inclusiv din studiul pe termen lung și dintr-un studiu pentru vitiligo, 1 pacient ( $< 0,1\%$ ) tratat cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare a avut un număr de trombocite confirmat  $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ .

#### *Creșteri ale creatin fosfokinazei (CPK)*

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni, evenimentele de creștere a concentrației plasmatice a CPK au fost raportate la 2 pacienți (1,5%) tratați cu ritlecitinib 50 mg. În studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, evenimentele de creștere a concentrației plasmatice a CPK au fost raportate la 3,8% dintre pacienții tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare. Creșteri ale CPK  $>5x$  limita superioară a normalului (LSN) au fost raportate la 2 (0,9%) dintre pacienții din grupul placebo și la 5 (3,9%) dintre pacienții tratați cu ritlecitinib

50 mg. În studiul AA-I, desfășurat pe o perioadă de până la 48 de săptămâni, creșteri ale CPK >5x LSN au fost raportate la 6,6% dintre pacienții tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare. Majoritatea creșterilor au fost tranzitorii și niciuna nu a dus la oprirea definitivă a tratamentului.

#### *Creșteri ale transaminazelor*

În studiile controlate cu placebo, pentru o perioadă de până la 24 de săptămâni, evenimentele de creștere a concentrației plasmatică a ALT sau AST (> 3 × LSN) au fost raportate la 3 pacienți (0,9%) și, respectiv, la 2 pacienți (0,6%) tratați cu ritlecitinib 50 mg sau cu o doză mai mare. Majoritatea creșterilor au fost trecătoare și niciuna nu a condus la oprirea definitivă a tratamentului.

#### Copii și adolescenți

În total, 181 de adolescenți (cu vârsta de la 12 până la < 18 ani) au fost înrolați în studiile controlate cu placebo pentru alopecia areata.

Profilul de siguranță observat la adolescenți a fost similar cu cel al grupei de pacienți adulți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Ritlecitinib a fost administrat în studiile controlate cu placebo până la o doză orală unică de 800 mg și doze orale multiple de 400 mg zilnic, timp de 14 zile. Nu a fost identificată toxicitate specifică. În caz de supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru semne și simptome de reacții adverse (vezi pct. 4.8). Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ritlecitinib. Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere.

Datele de farmacocinetică (FC), incluzând o doză orală unică mai mică sau egală cu 800 mg la voluntari adulți sănătoși, au indicat faptul că mai mult de 90% din doza administrată este de așteptat să fie eliminată în interval de 48 de ore.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, Inhibitori ai kinazei Janus (JAK), codul ATC: L04AF08

#### Mecanism de acțiune

Ritlecitinib inhibă ireversibil și selectiv kinaza Janus 3 (JAK3) și familia tirozin kinazei exprimate în carcinomul hepatocelular (TEC) prin blocarea locului de legare de adenzin trifosfat (ATP).

În condiții de evaluare la nivel celular, ritlecitinib inhibă în mod specific semnalizarea citokinelor “γ comune” (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 și IL-21) prin receptorii dependenți de JAK3, care au în comun subunitatea γ.

În plus, ritlecitinib inhibă familia de kinaze TEC, ducând la o activitate citolitică redusă a celulelor NK și a celulelor T CD8+.

Căile de semnalizare mediate de JAK3 și familia TEC sunt ambele implicate în patogeneza alopeciei areata, deși patofiziologia completă nu este încă înțeleasă.

## Efecte farmacodinamice

### *Subseturi de limfocite*

La pacienții cu alopecia areata, tratamentul cu ritlecitinib a fost asociat cu scăderi precoce dependente de doză ale nivelului absolut de limfocite, limfocitelor T (CD3) și subseturilor de limfocite T (CD4 și CD8). După scăderea inițială, nivelurile au revenit parțial la normal și au rămas stabile până la 48 de săptămâni. Nu a existat nicio modificare observată la limfocitele B (CD19), în niciun grup de tratament. A existat o scădere precoce dependentă de doză a celulelor NK (CD16/56), care a rămas stabilă la nivelul mai scăzut până la săptămâna 48.

### *Imunoglobuline*

La pacienții cu alopecia areata, tratamentul cu ritlecitinib nu a fost asociat cu modificări semnificative clinic ale imunoglobulinei (Ig)G, IgM sau IgA până la săptămâna 48, indicând o lipsă a imunosupresiei umorale sistemice.

## Eficacitate și profil de siguranță clinică

Eficacitatea și profilul de siguranță ale ritlecitinib au fost evaluate într-un studiu de înregistrare randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (studiul AA-I), efectuat la pacienți cu alopecia areata, cu vârsta de 12 ani și peste, cu  $\geq 50\%$  cădere a părului de pe scalp, inclusiv alopecia totalis și alopecia universalis. În acest studiu a fost, de asemenea, evaluată doza-răspuns a ritlecitinib. Perioada de tratament a studiului a constat dintr-o perioadă de 24 de săptămâni controlată cu placebo și o perioadă de extensie de 24 de săptămâni. Studiul AA-I a evaluat în total 718 pacienți care au fost randomizați în unul din următoarele grupuri de tratament, pentru o perioadă de 48 de săptămâni: 1) 200 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 4 săptămâni, urmate de 50 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 44 săptămâni; 2) 200 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 4 săptămâni, urmate de 30 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 44 săptămâni; 3) 50 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 48 săptămâni; 4) 30 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 48 săptămâni; 5) 10 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 48 săptămâni; 6) placebo, pentru o perioadă de 24 săptămâni, urmat de 200 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 4 săptămâni și 50 mg o dată pe zi, pentru o perioadă de 20 săptămâni; sau 7) placebo timp de 24 săptămâni, urmat de 50 mg, pentru o perioadă de 24 săptămâni.

Acest studiu a evaluat, ca rezultat principal, proporția de pacienți care au obținut un scor SALT (Severity of Alopecia Tool – Metoda de determinare a severității alopeciei)  $\leq 10$  (acoperire a scalpului cu păr în proporție de 90% sau mai mult) la săptămâna 24. În plus, acest studiu a evaluat, ca rezultat cheie secundar, răspunsul privind impresia globală a pacientului asupra modificării stării generale – Patient's Global Impression of Change (PGI-C) la săptămâna 24 și, de asemenea, a evaluat, ca rezultate secundare, scorul SALT  $\leq 20$  (acoperire a scalpului cu păr în proporție de 80% sau mai mult) la săptămâna 24 și îmbunătățiri în reluarea creșterii sprâncenelor și/sau a genelor la săptămâna 24.

### *Caracteristici la momentul inițial*

În studiul AA-I au fost evaluați pacienți de sex masculin sau feminin cu vârsta de 12 ani și peste. Toți pacienții au avut alopecia areata cu  $\geq 50\%$  cădere a părului de pe scalp (scor SALT [Severity of Alopecia Tool - Metoda de determinare a severității alopeciei]  $\geq 50$ ), fără dovezi de reluare a creșterii părului terminal în ultimele 6 luni anterioare studiului, cu episod curent de cădere a părului de pe scalp  $\leq 10$  ani și fără o altă cauză cunoscută pentru căderea părului (de exemplu, alopecie androgenică).

În cadrul tuturor grupurilor de tratament, 62,1% dintre pacienți au fost de sex feminin, 68,0% au fost de rasă albă, 25,9% au fost asiatici și 3,8% au fost de rasă neagră sau afro-americană. Vârsta medie a pacienților a fost de 33,7 ani și majoritatea (85,4%) au fost adulți (vârsta  $\geq 18$  ani). În total, au fost înrolați 105 (14,6%) pacienți cu vârsta de la 12 până la  $< 18$  ani și 20 (2,8%) de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Media (DS) scorului SALT absolut la momentul inițial a variat de la 88,3 (16,87) până la 93,0 (11,50), în cadrul grupurilor de tratament; pentru pacienții fără alopecia totalis/alopecia universalis la momentul inițial, media scorului SALT a variat de la 78,3 la 87,0. Majoritatea pacienților aveau sprâncene (83,0%) și gene (74,7%) anormale la momentul inițial, în cadrul grupurilor de tratament. Durata medie până la diagnosticul de alopecia areata a fost de 6,9 ani și durata medie a episodului curent de alopecia areata a fost de 2,5 ani. Randomizarea a fost stratificată în

funcție de statusul alopeciei totalis/alopeciei universalis, cu 46% dintre pacienți clasificați ca având alopecia totalis/alopecia universalis, pe baza unui scor SALT de 100 la momentul inițial.

#### Răspuns clinic

O proporție semnificativ mai mare de pacienți a obținut un răspuns  $SALT \leq 10$  cu ritlecitinib 50 mg, comparativ cu placebo la săptămâna 24 (Tabelul 3). Rata de răspuns  $SALT \leq 10$  pentru ritlecitinib 50 mg a continuat să crească până la săptămâna 48 (Figura 1).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți a obținut răspuns mai bun privind impresia globală a pacientului asupra modificării stării generale – Patient’s Global Impression of Change (PGI-C) cu ritlecitinib 50 mg, comparativ cu placebo la săptămâna 24 (Tabelul 3), cu rate de răspuns care au continuat să crească până la săptămâna 48 (Figura 1).

O proporție semnificativ mai mare de pacienți a obținut un răspuns  $SALT \leq 20$  cu ritlecitinib 50 mg, comparativ cu placebo la săptămâna 24 (Tabelul 3). Rata de răspuns  $SALT \leq 20$  a continuat să crească până la săptămâna 48.

Au fost observate îmbunătățiri ale reluării creșterii sprâncenelor și/sau genelor la săptămâna 24 (Tabelul 3), în urma tratamentului cu ritlecitinib 50 mg, pentru pacienții cu sprâncene și/sau gene anormale la momentul inițial, cu creșteri ulterioare observate la săptămâna 48.

Efectele tratamentului la săptămâna 24 pe subgrupuri (vârstă, sex, rasă, regiune, greutate, durata bolii de la diagnosticare, durata episodului curent, tratament farmacologic anterior) au fost în concordanță cu rezultatele pentru populația totală de pacienți din studiu. Efectele tratamentului la săptămâna 24 pentru subgrupul cu alopecia totalis/alopecia universalis au fost mai scăzute comparativ cu cele pentru subgrupul cu non-alopecia totalis/non-alopecia universalis. Efectele tratamentului la săptămâna 24, la adolescenți cu vârsta de la 12 până la mai puțin de 18 ani, au fost în concordanță cu rezultatele pentru populația totală de pacienți din studiu.

**Tabelul 3. Rezultatele eficacității ritlecitinib la săptămâna 24**

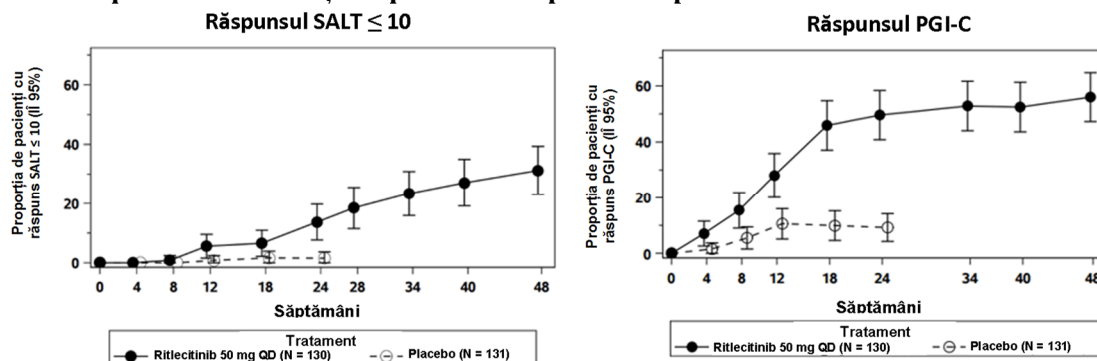
Criteria final	Ritlecitinib 50 mg o dată pe zi (N = 130) % respondenți	Placebo (N = 131) % respondenți	Diferența față de placebo (Î 95%)
Răspuns $SALT \leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4, 18,3)
Răspuns PGI-C <sup>b,c</sup>	49,2	9,2	40,0 (28,9, 51,1)
Răspuns $SALT \leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4, 29,5)
Răspuns EBA <sup>f</sup>	29,0	4,7	24,3 (14,8, 34,5)
Răspuns ELA <sup>g</sup>	28,9	5,2	23,7 (13,6, 34,5)

Abrevieri: EBA (eyebrow assessment) = evaluarea sprâncenelor; ELA (eyelash assessment) = evaluarea genelor; Î = interval de încredere; N = număr total de pacienți; PGI-C (Patient’s Global Impression of Change) = impresia globală a pacientului asupra modificării stării generale; SALT = Metoda de determinare a severității alopeciei

- Respondenții  $SALT \leq 10$  au fost pacienții cu o cădere a părului de pe scalp  $\leq 10\%$ . Scorurile SALT variază de la 0 la 100, cu 0 = fără cădere a părului de pe scalp și 100 = cădere totală a părului de pe scalp.
- Semnificativ statistic cu control pentru multiplicitate.
- Respondenții PGI-C au fost pacienți cu un scor „moderat ameliorat” sau „foarte mult ameliorat” pe baza unei scale cu 7 puncte de la „foarte mult ameliorat” la „foarte mult agravat”.
- Respondenții  $SALT \leq 20$  au fost pacienții cu o cădere a părului de pe scalp  $\leq 20\%$ . Scorurile SALT variază de la 0 la 100, cu 0 = fără cădere a părului de pe scalp și 100 = cădere totală a părului de pe scalp.
- Semnificativ statistic.
- Răspunsul EBA este definit ca o îmbunătățire cu cel puțin 2 grade față de momentul inițial sau un scor EBA normal, pe o scală cu 4 puncte, la pacienții cu sprâncene anormale la momentul inițial.

- g. Răspunsul ELA este definit ca o îmbunătățire cu cel puțin 2 grade față de momentul inițial sau un scor ELA normal, pe o scală cu 4 puncte, la pacienții cu gene anormale la momentul inițial.

**Figura 1. Răspuns SALT  $\leq 10$  și răspuns PGI-C până la săptămâna 48**



Abrevieri: Î = interval de încredere; N = număr total de pacienți; PGI-C = impresia globală a pacientului asupra modificării stării generale; QD = o dată pe zi; SALT = Metoda de determinare a severității alopeciei

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ritlecitinib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru tratamentul alopeciei areata (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Biodisponibilitatea orală absolută a ritlecitinib este de aproximativ 64%. În urma administrării orale și intravenoase a substanței active marcate, recuperarea relativă la nivel urinar (după administrare orală/intravenoasă) a componentelor marcate a fost de aproximativ 89%, indicând o fracție absorbită mare ( $f_a$ ). Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în interval de 1 oră, după doze orale multiple. Alimentele nu au un impact semnificativ asupra gradului de absorbție al ritlecitinib, deoarece o masă bogată în grăsimi a scăzut  $C_{max}$  a ritlecitinib cu ~32% și a determinat creșterea  $ASC_{inf}$  cu ~11%. În studiile controlate cu placebo, ritlecitinib a fost administrat fără să se țină seama de mese (vezi pct. 4.2).

*In vitro*, ritlecitinib este un substrat al glicoproteinei P (P-gp) și al BCRP. Totuși, deoarece ritlecitinib are o fracție absorbită ridicată ( $f_a$ ) și atât  $C_{max}$ , cât și  $ASC$  cresc proporțional cu doza (intervalul unei doze unice de 20 mg-200 mg), nu este de așteptat ca P-gp și BCRP să aibă un impact semnificativ asupra absorbției ritlecitinib.

### Distribuție

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al ritlecitinib este de aproximativ 74 l. Aproximativ 14% din ritlecitinib circulant este legat de proteinele plasmatice, în special de albumină. Raportul de distribuție sânge/plasmă pentru ritlecitinib este 1,62. Ritlecitinib este un inhibitor covalent care s-a demonstrat că se leagă de proteine non-țintă (off-target proteins), precum MAP2K7, DOCK10, albumină, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 și UGT1A4, dintre care unele pot avea relevanță clinică pentru interacțiuni medicamentoase (vezi pct. 4.5).

### Metabolizare

Metabolizarea ritlecitinib este mediată de multiple izoforme ale glutatión S-transferazei (izoformele GST: citozolice, precum subunitățile A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1, și microzomale, care fac parte din familia proteinelor asociate membranei implicate în metabolismul eicosanoidului și glutatiónului [MAPEG]1/2/3) și de enzimele CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 și CYP2C9), fără ca o singură cale

de clearance să contribuie cu mai mult de 25%. Prin urmare, este puțin probabil ca medicamentele care inhibă selectiv o cale metabolică să aibă impact asupra gradului de expunere sistemică la ritlecitinib. Este puțin probabil ca inhibitorii specifici ai transportorilor să ducă la modificări relevante clinic pentru biodisponibilitatea ritlecitinib.

Într-un studiu cu compus radiomarcant efectuat la subiecți umani, ritlecitinib a fost componenta circulantă cu prevalență majoritară (30,4% din radioactivitatea circulantă) după administrarea orală, având un metabolit principal M2, conjugat cu cisteina (16,5%), care este farmacologic inactiv.

### Eliminare

Ritlecitinib este eliminat, în principal, prin mecanisme de clearance metabolic, cu aproximativ 4% din doză excretată în urină sub formă de substanță activă nemodificată. Aproximativ 66% din doza de ritlecitinib radiomarcant este excretată în urină și 20% în fecale. După doze orale multiple, starea de echilibru a fost atinsă aproximativ în ziua 4, datorită unei FC non-staționare. Parametrii FC la starea de echilibru,  $ASC_{tau}$  și  $C_{max}$ , au părut să crească aproximativ proporțional cu doza până la 200 mg, cu media timpului de înjumătățire terminal variind de la 1,3 până la 2,3 ore.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Greutatea corporală, sexul, genotipul, rasa și vârsta*

Greutatea corporală, sexul, genotipul GST P1, M1 și T1, rasa și vârsta nu au avut un efect semnificativ clinic asupra gradului de expunere la ritlecitinib.

#### *Adolescenți ( $\geq 12$ până la $< 18$ ani)*

Pe baza analizelor FC populaționale, nu a existat nicio diferență relevantă clinic a gradului de expunere la ritlecitinib a pacienților adolescenți comparativ cu cei adulți.

#### *Copii ( $< 12$ ani)*

FC ritlecitinib la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost încă stabilită.

### Insuficiență renală

$ASC_{24}$  și  $C_{max}$  la pacienții cu insuficiență renală severă (viteza estimată a filtrării glomerulare [RFG<sub>e</sub>]  $< 30$  ml/min) a fost cu aproximativ 55% și, respectiv, cu 44% mai mare, comparativ cu participanții potriviți, cu funcții renale normale. Acest aspect a fost confirmat de analiza FC populațională. Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic. Ritlecitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG<sub>e</sub> 60 până la  $< 90$  ml/min) sau moderată (RFG<sub>e</sub> 30 până la  $< 60$  ml/min). Totuși, pe baza rezultatelor obținute la pacienții cu insuficiență renală severă, nu este de așteptat o creștere semnificativă clinic a gradului de expunere la ritlecitinib la acești pacienți. Starea RFG<sub>e</sub> și clasificarea funcției renale a participanților a fost făcută utilizând formula Modificării regimului alimentar în boala renală (MDRD).

Pe baza considerațiilor de mai sus, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Ritlecitinib nu a fost studiat la pacienți cu IRST sau la pacienții care au fost supuși unui transplant renal (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) au avut o creștere cu 18,5% a  $ASC_{24}$  pentru ritlecitinib, comparativ cu participanții cu funcție hepatică normală. Ritlecitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A). Totuși, pe baza rezultatelor obținute la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este de așteptat o creștere semnificativă clinic a gradului de expunere la ritlecitinib la acești pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2). Ritlecitinib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) (vezi pct. 4.3).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Toxicitate generală

În studiile non-clinice de toxicitate au fost observate un număr scăzut de limfocite și celularitate limfoidă scăzută a organelor și țesuturilor sistemelor imunitar și hematopoietic și au fost atribuite proprietăților farmacologice (inhibarea JAK3/TEC) ale ritlecitinib.

Administrarea cronică de ritlecitinib la câinii Beagle a dus la apariția distrofiei axonale la expuneri sistemice de cel puțin 7,4 ori expunerea așteptată la pacienții tratați cu 50 mg pe zi (pe baza ASC<sub>24</sub> a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic). Distrofia axonală este probabil asociată cu legarea de proteine neuronale non-țintă. Nu se cunoaște dacă distrofia axonală a apărut la câini, la un grad de expunere sistemică mai scăzut. La o expunere sistemică ce a fost de 33 de ori peste expunerea așteptată la pacienții tratați cu 50 mg pe zi (pe baza ASC<sub>24</sub> a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic), distrofia axonală a fost asociată cu pierderea auzului de cauză neurologică. Deși aceste constatări s-au dovedit a fi reversibile după oprirea dozei de ritlecitinib la câini, nu poate fi complet exclus riscul la pacienți, la un regim de dozare cronic (vezi pct. 4.4).

#### Genotoxicitate

Ritlecitinib nu a fost mutagen în testele de mutagenicitate bacteriană (testul Ames). Ritlecitinib nu este aneugen sau clastogen la expuneri egale cu de 130 de ori MRHD (maximum recommended human dose – doza maximă recomandată la om) pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic, în urma rezultatelor testelor micronucleului măduvei osoase *in vivo* la șobolan.

#### Carcinogenitate

Nu au fost observate dovezi de tumorigenitate la șoarecii Tg.ras H2 de 6 luni cărora li s-a administrat ritlecitinib, la expuneri egale cu de 11 de ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic. Într-un studiu desfășurat pe 2 ani privind carcinogenitatea la șobolan, a fost observată o incidență mai mare a timoamelor benigne la femelele de șobolan și a adenoamelor foliculare tiroidiene benigne la șobolanii masculi, după administrarea de ritlecitinib, la expuneri egale cu de 29 de ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic. La această expunere la ritlecitinib, nu poate fi exclusă o incidență mai mare a timoamelor maligne la femelele de șobolan. Nu au fost observate timoame sau adenoame foliculare tiroidiene legate de administrarea de ritlecitinib, la expuneri egale cu de 6,3 ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic.

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Ritlecitinib nu a avut efecte asupra fertilității femelelor de șobolan la expuneri egale cu de 55 de ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic. Au fost observate efecte asupra fertilității la șobolani masculi (pierderi mai mari preimplantare care au dus la un număr mai mic de locuri de implantare și, în mod corespunzător, dimensiuni mai reduse ale puilor femelelor neexpuse, împerecheate cu masculi expuși la doze de ritlecitinib) la expuneri egale cu de 55 de ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic. Nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi la expuneri egale cu de 14 de ori MRHD, pe baza ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic. Nu au fost observate efecte asupra spermatogenezei (număr de spermatozoizi, rată a producției de spermatozoizi, motilitate și morfologie a spermatozoizilor) la nicio doză, într-un studiu de fertilitate la șobolan.

Într-un studiu de dezvoltare embrionară efectuat la femele de șobolan gestante, administrarea orală de ritlecitinib din ziua de gestație 6 până la 17 a dus la malformații scheletice fetale și la variații sau valori mai mici ale greutateii corporale fetale la expuneri mai mari sau egale cu de 49 de ori ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic pentru MRHD (vezi pct. 4.3). Nu au existat efecte asupra dezvoltării embrionare la expuneri egale cu de 16 ori ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatic pentru MRHD.

Într-un studiu de dezvoltare embriofetală efectuat la femele de iepure gestante, administrarea orală de ritlecitinib din ziua de gestație 7 până la 19 a dus la valori mai mici ale greutății corporale fetale și la incidențe mai mari ale malformațiilor viscerale, malformațiilor scheletice și variații scheletice la expuneri egale cu de 55 de ori ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatice pentru MRHD (vezi pct. 4.3). Nu au existat efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la expuneri egale cu de 12 ori ASC a medicamentului nelegat la proteinele plasmatice pentru MRHD.

Într-un studiu de dezvoltare pre- și post-natală la șobolani, administrarea orală de ritlecitinib din ziua de gestație 6 până în ziua de alăptare 20 a dus la toxicitate asupra dezvoltării, care a inclus supraviețuire post-natală mai scăzută, greutate corporale mai scăzute ale puilor și întârzieri secundare ale dezvoltării la expuneri egale cu de 41 de ori ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatice pentru MRHD (vezi pct. 4.3). Femelele împerecheate în generația F1 au prezentat un număr mediu mai mic de corpi luteali la expuneri egale cu de 41 de ori ASC a medicamentului nelegat la proteinele plasmatice pentru MRHD. Nu au existat efecte asupra dezvoltării pre- și post-natale la expuneri egale cu de 14 ori ASC a medicamentului nelegat de proteinele plasmatice pentru MRHD.

Într-un studiu de toxicitate juvenilă la șobolan, administrarea orală de ritlecitinib din ziua post-natală 10 până în ziua 60 (perioadă comparabilă cu vârsta umană de la sugar până la adolescent) nu a fost asociată cu efecte asupra sistemelor nervos sau scheletic.

### Alăptarea

După administrarea de ritlecitinib la femele de șobolan care alăptau, concentrațiile de ritlecitinib în lapte au fost în timp mai mari decât cele plasmatice, unde media raportului ASC în lapte față de plasmă a fost determinată ca fiind 2,2 (vezi pct. 4.3).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Crospovidonă  
Glicerol dibehenat

#### Învelișul capsulei

Hipromeloză (E464)  
Dioxid de titan (E171)  
Oxid galben de fer (E172)  
Albastru briliant FCF (E133)

#### Cerneală pentru inscripționare

Șelac  
Propilenglicol  
Soluție concentrată de amoniac  
Oxid negru de fer (E172)  
Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.



### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu gel de siliciu desicant și capac din polipropilenă, care conține 28 de capsule.

Blistere OPA/Al/PVC/Al care conțin 10 capsule. Fiecare ambalaj conține 30 sau 90 de capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări:

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea ritlecitinib în fiecare stat membru, DAPP trebuie să stabilească împreună cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educațional, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte ale programului.

Programul educațional are drept scop creșterea gradului de conștientizare despre preocupările legate de profilul de siguranță al produsului, în mod specific cu privire la infecții (inclusiv herpes zoster și infecții grave și infecții oportuniste), evenimente tromboembolice, inclusiv tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză arterială, MACE, afecțiuni maligne, neurotoxicitate și toxicitate embriofetală după expunere *in utero*.

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare țară în care ritlecitinib este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții/îngrijitorii care sunt de așteptat să prescrie, să elibereze sau să utilizeze ritlecitinib au acces la/tuturor le-au fost furnizate următoarele pachete educaționale:

**Materialele educaționale pentru medic trebuie să conțină:**

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Prospectul
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Cardul pacientului (CP)

**Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină următoarele elemente cheie:**

- Informarea pacienților de către profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) cu privire la importanța CP.
- *Riscul potențial de infecții (inclusiv herpes zoster și infecții grave sau infecții oportuniste)*
  - Descrie faptul că Litfulo nu trebuie utilizat la pacienții cu o infecție activă gravă.
  - Informare cu privire la riscul de infecții în timpul tratamentului cu Litfulo.
  - Informare care recomandă luarea în considerare a factorilor de risc pentru infecții atunci când se prescrie ritlecitinib, inclusiv la pacienți vârstnici și diabetici.
  - Detalii despre cum se reduce riscul de infecții cu măsuri clinice specifice (ce parametri de laborator trebuie efectuați pentru a iniția tratamentul cu Litfulo, evaluarea pentru TBC, evaluarea pentru hepatita virală și întreruperea temporară a Litfulo, dacă o infecție nu răspunde la tratamentul corespunzător, până când infecția este controlată).
  - Informare asupra faptului că utilizarea de vaccinuri vii atenuate trebuie evitată în timpul sau imediat anterior tratamentului, împreună cu exemple de vaccinuri vii atenuate.
- *Riscul potențial de evenimente tromboembolice, inclusiv tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tromboză arterială*
  - Informare care descrie că în studii efectuate cu Litfulo au fost observate evenimente de tromboembolism venos sau arterial, inclusiv MACE.
  - Detalii despre cum se reduce riscul potențial: Litfulo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism. La pacienții cu suspiciune de eveniment tromboembolic, se recomandă oprirea definitivă a Litfulo și reevaluarea promptă. Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu Litfulo la pacienți.
- *Riscul potențial de afecțiuni maligne*
  - Informare care descrie că afecțiunile maligne, inclusiv cancerul de piele non-melanom, au fost observate în studiile cu Litfulo.
  - Detalii despre cum să fie redus riscul potențial cu măsuri clinice specifice (faptul că riscurile și beneficiile tratamentului cu Litfulo trebuie avute în vedere înainte de a iniția tratamentul la pacienții cu afecțiuni maligne cunoscute sau atunci când se ia în considerare continuarea tratamentului cu Litfulo la pacienții care dezvoltă o afecțiune malignă și că este recomandată examinarea periodică a pielii pentru pacienții care prezintă risc crescut pentru cancerul de piele).
- *Risc potențial de neurotoxicitate*
  - Informare care descrie faptul că a fost observată distrofie axonală asociată cu ritlecitinib în studiile privind toxicitatea cronică la câini Beagle, la expuneri sistemice de cel puțin 7,4 ori expunerea așteptată la pacienții tratați cu 50 mg pe zi. La o expunere sistemică ce a fost de 33 de ori peste expunerea așteptată la pacienții tratați cu 50 mg pe zi, distrofia axonală a fost asociată cu pierderea auzului de cauză neurologică. Deși aceste constatări s-au dovedit a fi reversibile după oprirea dozei de ritlecitinib la câini, nu poate fi complet exclus riscul la pacienți, la un regim de dozare cronic. Datele clinice disponibile nu au indicat un efect asupra rezultatelor testelor neurologice sau audiologice.
  - Detalii despre cum se reduce riscul de neurotoxicitate: tratamentul cu Litfulo trebuie oprit definitiv în cazul în care apar simptome neurologice inexplicabile.

- *Risc potențial de toxicitate embriofetală după expunerea in utero*
  - Informare care descrie faptul că nu sunt disponibile date sau există date limitate provenite din utilizarea Litfulo la femeile gravide.
  - Detalii despre cum trebuie redus riscul de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, pe baza următoarelor considerente: Litfulo este contraindicat în timpul sarcinii; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 1 lună după întreruperea Litfulo și pacientele trebuie sfătuite să informeze profesioniștii din domeniul sănătății imediat, în cazul în care cred că ar putea fi gravide sau dacă sarcina este confirmată.

**Pachetul de informații pentru pacient trebuie să conțină:**

- Prospectul
- Cardul pacientului
- **Cardul pacientului** trebuie să conțină următoarele elemente cheie:
  - Informare care descrie Litfulo (ex. ce este și pentru ce se utilizează).
  - Detaliile de contact ale prescriptorului de Litfulo.
  - Informare asupra faptului că pacientul trebuie să aibă permanent asupra sa CP și că acesta trebuie prezentat profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în îngrijirea sa (adică, non-prescriptori de Litfulo, profesioniștii din domeniul sănătății de la unitățile de primiri urgențe etc.).
  - Descrierea semnelor/simptomelor de infecții de care pacientul trebuie să fie conștient, astfel încât să poată cere îngrijiri de la profesioniștii din domeniul sănătății:
    - Informare pentru a-i consilia pe pacienți și pe profesioniștii din domeniul sănătății despre riscul administrării de vaccinuri vii imediat înaintea începerii și în timpul tratamentului cu Litfulo, cu exemple de vaccinuri vii.
  - Informare cu privire la riscul de cancer. În ceea ce privește cancerul de piele, informare cu privire la anunțarea medicului dacă observă orice nouă modificare pe piele.
  - Descrierea semnelor/simptomelor de evenimente tromboembolice, inclusiv cheaguri de sânge în vene (tromboză venoasă profundă) sau în plămâni (embolie pulmonară) sau cheaguri de sânge în artere (tromboză arterială), în inimă (atac de cord), în creier (accident vascular cerebral) sau în ochi (pierderea vederii profunde la un ochi), de care pacientul trebuie să fie conștient, astfel încât să poată cere imediat îngrijiri de la un profesionist din domeniul sănătății.
  - Informare despre faptul că tratamentul cu Litfulo trebuie oprit definitiv în cazul în care apar simptome neurologice inexplicabile.
  - Informare care descrie faptul că nu sunt disponibile date sau există date limitate despre utilizarea de Litfulo la femeile gravide.
  - Informare care descrie cum se reduce riscul de expunere în timpul sarcinii pentru femeile aflate la vârsta fertilă, pe baza următoarelor:
    - Litfulo este contraindicat în timpul sarcinii, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente atât în timpul tratamentului, cât și timp de 1 lună după întreruperea Litfulo și pacientele trebuie sfătuite să informeze profesioniștii din domeniul sănătății imediat, în cazul în care cred că ar putea fi gravide sau dacă sarcina este confirmată.
      - Informare pentru a utiliza metode contraceptive, despre faptul că Litfulo este contraindicat în timpul sarcinii și de a-și anunța profesioniștii din domeniul sănătății dacă rămân însărcinate în timp ce iau Litfulo.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ CU BLISTERE PENTRU 50 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Litfulo 50 mg capsule  
ritlecitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține ritlecitinib tosilat echivalent la 50 mg ritlecitinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat. (Vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 capsule  
90 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A nu se diviza, zdrobi sau mesteca.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină.



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Litfulo 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR  
ETICHETA FLACONULUI PENTRU 50 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Litfulo 50 mg capsule  
ritlecitinib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține ritlecitinib tosilat echivalent la 50 mg ritlecitinib.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză monohidrat. (Vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A nu se diviza, zdrobi sau mesteca.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE  
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

A nu se înghiți desicantul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a se proteja de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/23/1755/001 28 capsule

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Litfulo 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTERE SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE PENTRU CAPSULE 50 MG**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Litfulo 50 mg capsule  
ritlecitinib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Pfizer Europe MA EEIG (logo ca deținător al APP)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Litfulo 50 mg capsule ritlecitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În plus față de acest prospect, medicul dumneavoastră vă va da un card al pacientului, care conține informații importante privind profilul de siguranță, de care trebuie să fiți conștient. Păstrați la dumneavoastră acest card al pacientului.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Litfulo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Litfulo
3. Cum să luați Litfulo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Litfulo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Litfulo și pentru ce se utilizează

Litfulo conține substanța activă ritlecitinib. Este utilizat pentru tratamentul formei severe de alopecia areata la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste. Alopecia areata este o boală în care sistemul imunitar propriu al corpului atacă foliculul pilos, provocând inflamația care conduce la căderea părului de pe scalp, față și/sau alte părți ale corpului.

Litfulo acționează prin reducerea activității enzimelor numite kinazele JAK3 și TEC, care sunt implicate în inflamația foliculului pilos. Acesta reduce inflamația, ducând la reluarea creșterii părului la pacienții cu alopecia areata.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Litfulo

##### Nu luați Litfulo

- dacă sunteți alergic la ritlecitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți o infecție gravă în curs, inclusiv tuberculoză.
- dacă aveți probleme severe cu ficatul.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați (vezi pct. privind „sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea”).

## **Atenționări și precauții**

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte începerii și în timpul tratamentului cu Litfulo dacă:

- aveți o infecție (semne posibile pot fi febră, transpirații, frisoane, dureri musculare, tuse, scurtarea respirației, sânge în flegmă, scădere în greutate, diaree, durere de stomac, usturime la urinat, urinat mai frecvent decât de obicei, senzație accentuată de oboseală). Litfulo poate reduce capacitatea corpului dumneavoastră de a lupta cu infecțiile și, astfel, poate agrava o infecție existentă sau poate crește probabilitatea ca dumneavoastră să contractați o nouă infecție.
- dacă aveți diabet sau aveți peste 65 de ani, este posibil să prezentați un risc crescut de a face infecții.
- aveți sau ați avut tuberculoză, sau ați fost în contact apropiat cu cineva cu tuberculoză, sau dacă dumneavoastră locuiți sau călătoriți în regiuni în care tuberculoza este foarte frecventă. Medicul dumneavoastră vă va testa de tuberculoză înainte de a începe tratamentul cu Litfulo și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- ați avut vreodată infecție herpetică (precum varicelă sau zona zoster), deoarece Litfulo poate permite ca aceasta să revină. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați o erupție trecătoare pe piele, dureroasă, cu vezicule, deoarece aceasta poate fi un semn de zona zoster.
- ați avut vreodată hepatită B sau hepatită C. Medicul dumneavoastră vă va testa pentru hepatită înainte de a începe tratamentul cu Litfulo și vă poate retesta în timpul tratamentului.
- aveți cancer sau ați avut orice cancer – nu este clar dacă Litfulo determină creșterea riscului de cancer și medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul cu acest medicament este potrivit și dacă vor fi necesare controale, inclusiv verificări regulate ale pielii în timpul tratamentului.
- ați avut cheaguri de sânge în venele de la picioare (tromboză venoasă profundă) sau în plămâni (embolie pulmonară). Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați picioare umflate și dureroase, durere în piept sau scurtarea respirației, deoarece acestea pot fi semne ale cheagurilor de sânge din vene.
- ați avut cheaguri de sânge într-o arteră a ochiului (ocluzie retiniană) sau a inimii (infarct miocardic). Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați modificări acute ale vederii (vedere încețoșată, pierderea parțială sau completă a vederii), durere în piept, scurtarea respirației, deoarece aceste modificări pot fi un semn pentru cheaguri de sânge în artere.
- ați făcut recent sau intenționați să faceți o vaccinare (imunizare) – aceasta deoarece anumite vaccinuri (vaccinuri vii) nu sunt recomandate în timp ce utilizați Litfulo. Verificați cu medicul dumneavoastră dacă schema de vaccinare este actualizată și dacă necesitați vaccinări suplimentare, inclusiv vaccinarea pentru prevenirea zonei zoster, înainte de a începe tratamentul cu Litfulo.
- prezentați simptome inexplicabile provocate de o problemă cu sistemul nervos în timp ce luați Litfulo. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă tratamentul trebuie oprit definitiv.

## Teste suplimentare de monitorizare

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a verifica dacă aveți un număr scăzut de globule albe în sânge sau un număr scăzut de trombocite înainte de și la aproximativ 4 săptămâni după începerea tratamentului cu Litfulo și vă poate ajusta tratamentul dacă este necesar.

## **Copii**

Acest medicament nu este aprobat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani, deoarece profilul de siguranță și beneficiile Litfulo nu au fost stabilite la această grupă de vârstă.

## **Litfulo împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Litfulo dacă luați unele medicamente pentru a trata:

- anxietatea sau tulburările de somn (cum este midazolam),

- problemele cu ritmul inimii (cum este chinidina),
- guta (cum este colchicina),
- rejețul transplantului de organ (cum sunt ciclosporină, everolimus, tacrolimus și sirolimus),
- migrena (cum sunt dihidroergotamina și ergotamina),
- schizofrenia și psihoza cronică (cum este pimozida),
- astmul bronșic (cum este teofilina),
- spasmele musculare (cum este tizanidina),
- fibroza pulmonară idiopatică (cum este pirfenidonă).

Litfulo poate determina creșterea cantității acestor medicamente în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare din cele de mai sus vi se aplică dumneavoastră sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Litfulo.

### **Sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

#### Contracepția la femei

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Litfulo și timp de cel puțin o lună după ultima doză de tratament. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui despre metodele contraceptive adecvate.

#### Sarcina

Nu utilizați Litfulo dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Acest medicament poate afecta dezvoltarea copilului. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă sau credeți că ați fi putut rămâne gravidă în timpul tratamentului.

#### Alăptarea

Nu utilizați Litfulo în timp ce alăptați, deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern sau dacă sugarii alăptați sunt afectați de acesta. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți alăpta sau veți utiliza acest medicament.

#### Fertilitatea

Nu se cunoaște dacă Litfulo reduce fertilitatea la femei sau la bărbați aflați la vârsta fertilă.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Litfulo nu are niciun efect sau are efecte limitate asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Litfulo conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Litfulo**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală.



Trebuie să înghițiți capsula întreagă, cu apă. Nu desfaceți, zdrobiți sau mestecați capsula înainte de a o înghiți, deoarece se poate modifica cantitatea de medicament care ajunge în corpul dumneavoastră.

Puteți lua capsula fie cu, fie fără alimente.

#### **Dacă luați mai mult Litfulo decât trebuie**

Dacă luați mai mult Litfulo decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră. Puteți prezenta unele efecte adverse descrise la pct. 4.

#### **Dacă uitați să luați Litfulo**

- Dacă uitați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți, cu excepția situației în care următoarea doză trebuie luată peste mai puțin de 8 ore.
- Dacă sunt mai puțin de 8 ore până la următoarea doză, omiteți doza uitată și luați următoarea doză în mod obișnuit, atunci când sosește momentul.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată.

#### **Dacă încetați să luați Litfulo**

Nu trebuie să opriți administrarea de Litfulo fără să discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

Dacă trebuie să opriți administrarea de Litfulo pentru o perioadă scurtă (nu mai mult de 6 săptămâni), riscul de a pierde părul de pe scalp este scăzut.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Reacții adverse grave**

Adresați-vă medicului dumneavoastră și solicitați ajutor medical imediat dacă prezentați orice semne de:

- Zona zoster (herpes zoster), o erupție trecătoare pe piele, dureroasă, cu vezicule, cu sau fără febră
- Urticarie, o erupție trecătoare pe piele cu mâncărimi

### **Alte reacții adverse**

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții ale nasului, gâtului sau traheii
- Diaree
- Amețeală
- Acnee
- Erupție trecătoare pe piele (alta în afară de zona zoster sau urticarie)
- Inflamație (umflare) a foliculilor piloși care poate determina mâncărime sau durere (foliculită)
- Creșteri ale unei enzime numite creatin fosfokinază, demonstrată prin analizele de sânge (creșterea valorilor creatin fosfokinazei)

**Mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- Număr scăzut de trombocite demonstrat prin analizele de sânge (scăderea numărului de trombocite)
- Număr scăzut de globule albe demonstrat prin analizele de sânge (scăderea numărului de limfocite)
- Creșterea enzimelor hepatice din sânge (creșterea ALT și AST)

## **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Litfulo**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare, înscrisă pe cutie, pe flacon sau pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Litfulo**

- Substanța activă este ritlecitinib.  
Fiecare capsulă conține ritlecitinib tosilat echivalent la 50 mg ritlecitinib.
- Celelalte componente sunt:  
Capsula conține: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, crospovidonă, glicerol dibehenat (vezi pct. 2 „Litfulo conține lactoză monohidrat”).  
Învelișul capsulei: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), albastru brilliant FCF (E133).  
Cerneală pentru inscripționare: șelac, propilenglicol, soluție concentrată de amoniac, oxid negru de fer (E172), hidroxid de potasiu.

### **Cum arată Litfulo și conținutul ambalajului**

Capsulele opace de Litfulo 50 mg au un corp galben și capac albastru, de aproximativ 16 mm lungime și 6 mm lățime, din care corpul este inscripționat cu „RCB 50”, iar capacul este inscripționat cu „Pfizer”, cu cerneală de culoare neagră.

Capsulele de 50 mg sunt furnizate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), cu capac din polipropilenă, care conțin 28 capsule sau în blistere din OPA/Al/PVC/Al care conțin 30 sau 90 capsule. Flaconul conține gel de siliciu desicant, utilizat pentru a menține capsulele uscate. A nu se înghiți gelul de siliciu desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

## **Fabricantul**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
79090 Freiburg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.