PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje ritlecitiníbium-tozylát zodpovedajúci 50 mg ritlecitinibu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 21,27 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Nepriehľadné tvrdé kapsuly so žltým telom a modrým vrchnákom s dĺžkou približne 16 mm a šírkou 6 mm, pričom na tele je vytlačené „RCB 50“ a na vrchnáku je vytlačené „Pfizer“ čiernou farbou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Litfulo je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku 12 rokov a starším na liečbu ťažkej alopecie areata (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a ďalej sledovať zdravotnícky pracovník, ktorý má skúsenosti s diagnostikou a liečbou alopecie areata.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 50 mg jedenkrát denne.

Na individuálnej báze sa má pravidelne prehodnocovať pomer prínosu a rizika liečby.

U pacientov, ktorí nevykazujú žiadny dôkaz terapeutického prínosu po 36 týždňoch sa má zvážiť ukončenie liečby.

Laboratórne monitorovanie

Tabuľka 1. Laboratórne merania a usmernenie pre monitorovanie

Laboratórne merania	**Usmernenie pre monitorovanie**	**Postup**
Počet krvných doštičiek	Pred začiatkom liečby, 4 týždne po začiatku liečby a následne podľa rutinného manažmentu pacienta.	Liečba sa musí ukončiť, ak je počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^3/mm^3$.
Lymfocyty		Liečba sa musí prerušiť, ak ALC je $< 0,5 \times 10^3/mm^3$, a môže sa znovu začať, ak sa ALC vráti nad túto hodnotu.

Skratka: ALC = absolútny počet lymfocytov

Začatie liečby
S liečbou ritlecitinibom sa nesmie začať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov (ALC) $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ alebo počtom krvných doštičiek $< 100 \times 10^3/mm^3$ (pozri časť 4.4).

Prerušenie alebo ukončenie liečby
Ak sa u pacienta vyvinie závažná infekcia alebo oportúnna infekcia, musí sa prerušiť liečba ritlecitinibom až kým sa infekcia dostane pod kontrolu (pozri časť 4.4).

Prerušenie alebo ukončenie liečby môže byť potrebné na liečbu hematologických abnormalít, ako je opísané v Tabuľke 1.

Ak je potrebné prerušenie liečby, riziko významného vypadávania novo narastených vlasov na hlave po dočasnom prerušení liečby trvajúcom menej ako 6 týždňov je nízke.

Vynechané dávky
V prípade vynechania dávky sa má pacientom odporučiť, aby čo najskôr užili vynechanú dávku, pokiaľ nezostáva menej ako 8 hodín do nasledujúcej dávky, v takom prípade pacient nemá užiť vynechanú dávku. Následne sa má pokračovať s dávkovaním vo zvyčajnom plánovanom čase.

<u>Osobitné skupiny pacientov</u>

Porucha funkcie obličiek
Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Ritlecitinib sa neštudoval u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek (*end stage renal disease*; ESRD) ani u príjemcov obličkového transplantátu a preto sa jeho používanie u týchto pacientov neodporúča.

Porucha funkcie pečene
Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s ľahkou (Child-Pugh skóre A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Ritlecitinib je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou (Child-Pugh skóre C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Starší ľudia
U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje.

Pediatrická populácia
U dospievajúcich vo veku 12 až < 18 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Bezpečnosť a účinnosť Litfula u detí vo veku menej ako 12 rokov neboli doteraz stanovené.
K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Litfulo sa má užívať jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Kapsuly sa majú prehĺtať vcelku a nemajú sa rozdrviť, rozdeľovať alebo žuvať, pretože tieto spôsoby podávania neboli v klinických skúšaniach skúmané.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne závažné infekcie vrátane tuberkulózy (TBC) (pozri časť 4.4).
- Ťažká porucha funkcie pečene (pozri časť 4.2).
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Závažné infekcie

U pacientov užívajúcich ritlecitinib boli hlásené závažné infekcie. Najčastejšími závažnými infekciami boli apendicitída, infekcia COVID-19 (vrátane zápalu pľúc) a sepsa. Liečba ritlecitinibom sa nesmie začať u pacientov s aktívnou, závažnou infekciou (pozri časť 4.3).

Riziká a prínosy liečby sa musia zvážiť u pacientov:
- s chronickou alebo opakujúcou sa infekciou
- ktorí boli vystavení tuberkulóze (TBC)
- so závažnou alebo oportúnnou infekciou v anamnéze
- ktorí sa zdržiavali v oblastiach s endemickou TBC alebo endemickými mykózami, alebo cez takéto oblasti cestovali, alebo
- so základnými stavmi, ktoré ich môžu predisponovať na infekciu

Počas liečby a po liečbe ritlecitinibom sa musia pacienti dôkladne monitorovať na vývin prejavov a príznakov infekcie. Ak sa u pacienta vyvinie závažná alebo oportúnna infekcia, liečba sa musí prerušiť. Pacient, u ktorého sa počas liečby ritlecitinibom vyvinie nová infekcia, musí bezodkladne absolvovať kompletné diagnostické testovanie primerané pre imunokompromitovaného pacienta, musí sa začať s príslušnou antimikrobiálnou liečbou a pacient sa musí dôkladne monitorovať. V prípade prerušenia sa liečba ritlecitinibom môže obnoviť, keď je infekcia pod kontrolou.

Nakoľko je vo všeobecnosti u starších ľudí a v diabetickej populácii vyššia incidencia infekcií, je potrebné postupovať s opatrnosťou, keď sa liečia starší ľudia a pacienti s diabetom a mimoriadna pozornosť sa má venovať výskytu infekcií.

Tuberkulóza
Pacienti sa pred začiatkom liečby ritlecitinibom musia testovať na TBC. Ritlecitinib sa nesmie podávať pacientom s aktívnou TBC (pozri časť 4.3). Pred začiatkom liečby ritlecitinibom sa u pacientov s novo diagnostikovanou latentnou TBC alebo s latentnou TBC neliečenou v minulosti musí začať s anti-TBC liečbou. U pacientov s negatívnym testom na latentnú TBC sa stále musí zvážiť anti-TBC liečba pred začiatkom liečby ritlecitinibom, ak ide o pacientov s vysokým rizikom, a musí sa zvážiť testovanie počas liečby ritlecitinibom u pacientov s vysokým rizikom TBC.

Reaktivácia vírusu
Boli hlásené reaktivácie vírusov vrátane prípadov reaktivácie herpes vírusu (napr. herpes zoster) (pozri

časť 4.8). Ak sa u pacienta vyvinie herpes zoster, môže sa zvážiť dočasné prerušenie liečby až do ustúpenia epizódy.

Pred začiatkom liečby ritlecitinibom sa musí vykonať testovanie na vírusovú hepatitídu v súlade s klinickými usmerneniami. Pacienti s dokázanou infekciou hepatitídy B alebo C boli vylúčení zo štúdií s ritlecitinibom. Počas liečby ritlecitinibom sa odporúča monitorovanie reaktivácie vírusovej hepatitídy v súlade s klinickými usmerneniami. V prípade dôkazu o reaktivácii musí prebehnúť konzultácia s hepatológom.

Malignita (vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože)

U pacientov užívajúcich ritlecitinib boli hlásené malignity vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože (*non-melanoma skin cancer*; NMSC).

Nie je známe, či sa selektívna inhibícia JAK3 môže spájať s nežiaducimi reakciami inhibície Janusových kináz (JAK) predovšetkým zahŕňajúcej JAK1 a JAK2. V rozsiahlej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) vo veku 50 rokov a starších, ktorí mali najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bola pri tofacitinibe pozorovaná vyššia miera malignít, najmä karcinómu pľúc, lymfómu a NMSC, v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje na vyhodnotenie potenciálneho vzťahu medzi expozíciou ritlecitinibu a vývojom malignít. Prebiehajú dlhodobé vyhodnocovania bezpečnosti. Riziká a prínosy liečby ritlecitinibom sa musia zvážiť pred začiatkom liečby a pred pokračovaním v liečbe u pacientov so známou malignitou, inou ako úspešne liečený NMSC alebo karcinóm krčka maternice.

U pacientov so zvýšeným rizikom nádorového ochorenia kože sa odporúča pravidelné kožné vyšetrenie.

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (*major adverse cardiovascular events,* MACE), hlboká žilová trombóza (*deep venous thrombosis,* DVT) a pľúcna embólia (PE)

U pacientov užívajúcich ritlecitinib boli hlásené prípady žilovej a arteriálnej tromboembólie, vrátane MACE.

Nie je známe, či sa selektívna inhibícia JAK3 môže spájať s nežiaducimi reakciami inhibície JAK predovšetkým zahŕňajúcej JAK1 a JAK2. V rozsiahlej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) vo veku 50 rokov a starších, ktorí mali najmenej jeden ďalší kardiovaskulárny rizikový faktor, bola pri tofacitinibe pozorovaná vyššia miera MACE, definovaných ako kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda a od dávky závislá vyššia miera cievneho tromboembolizmu, zahŕňajúceho DVT a PE, v porovnaní s inhibítormi TNF.

Prebiehajú dlhodobé vyhodnocovania bezpečnosti ritlecitinibu. Ritlecitinib sa musí používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi tromboembolizmu. U pacientov s podozrením na tromboembolickú udalosť sa odporúča ukončenie liečby ritlecitinibom a bezodkladné opätovné posúdenie. Pred začiatkom liečby sa u pacientov musia zvážiť riziká a prínosy liečby ritlecitinibom.

Neurologické udalosti

V štúdiách chronickej toxicity na psoch plemena Beagle sa pozorovala axonálna dystrofia súvisiaca s ritlecitinibom (pozri časť 5.3). V prípade, keď sa objavia neobjasnené neurologické príznaky, sa liečba ritlecitinibom má ukončiť.

Hematologické abnormality

Liečba ritlecitinibom sa spájala s poklesom lymfocytov a krvných doštičiek (pozri časť 4.8). Pred začiatkom liečby ritlecitinibom sa musia stanoviť počty ALC a krvných doštičiek. S liečbou ritlecitinibom sa nesmie začať u pacientov s ALC < 0,5 × 10^3/mm^3 alebo počtom krvných doštičiek < 100 × 10^3/mm^3. Po začiatku liečby ritlecitinibom sa odporúča prerušenie alebo ukončenie liečby na základe abnormalít v počtoch ALC a krvných doštičiek (pozri časť 4.2). Odporúča sa určiť počet ALC a krvných doštičiek 4 týždne po začiatku liečby ritlecitinibom a následne v súlade s rutinnou liečbou pacienta.

Očkovania

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie u pacientov užívajúcich ritlecitinib. Počas liečby alebo krátko pred ňou sa má vylúčiť používanie živých oslabených očkovacích látok. Pred začiatkom liečby ritlecitinibom sa odporúča, aby pacienti mali aktuálne všetky imunizácie vrátane profylaktických očkovaní proti herpes zoster v súlade s aktuálnymi odporúčaniami pre očkovanie.

Starší ľudia

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sú k dispozícii obmedzené údaje. Vek sa javí ako rizikový faktor zníženého ALC u pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Pomocné látky so známym účinkom

Laktóza
Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť farmakokinetiku ritlecitinibu

Súbežné podávanie viacerých 200 mg dávok itrakonazolu, silného inhibítora CYP3A, zvyšovalo plochu pod krivkou $(AUC)_{inf}$ ritlecitinibu o približne 15 %. Nepovažuje sa to za klinicky významné, a preto sa nevyžaduje úprava dávkovania, keď sa ritlecitinib podáva súbežne s inhibítormi CYP3A.

Súbežné podávanie viacerých 600 mg dávok rifampicínu, silného induktora enzýmov CYP, znižovalo AUC_{inf} ritlecitinibu o približne 44 %. Nepovažuje sa to za klinicky významné, a preto sa nevyžaduje úprava dávkovania, keď sa ritlecitinib podáva súbežne s induktormi enzýmov CYP.

Potenciál ritlecitinibu ovplyvniť farmakokinetiku iných liekov

Viaceré dávky ritlecitinibu 200 mg jedenkrát denne zvyšovali AUC_{inf} a C_{max} midazolamu, substrátu CYP3A4, približne 2,7 a 1,8-násobne, v tomto poradí. Ritlecitinib je stredne silný inhibítor CYP3A; pri súbežnom používaní ritlecitinibu so substrátmi CYP3A (napr. chinidín, cyklosporín, dihydroergotamín, ergotamín, pimozid) sa musí postupovať s opatrnosťou vtedy, keď by stredne veľké zmeny v koncentrácii mohli viesť k závažným nežiaducim reakciám. Musia sa zvážiť odporúčania pre úpravu dávkovania pre substrát CYP3A (napr. kolchicín, everolimus, takrolimus, sirolimus).

Viaceré dávky ritlecitinibu 200 mg jedenkrát denne zvyšovali AUC_{inf} a C_{max} kofeínu, substrátu CYP1A2, približne 2,7 a 1,1-násobne, v tomto poradí. Ritlecitinib je stredne silný inhibítor CYP1A2; pri súbežnom používaní ritlecitinibu s inými substrátmi CYP1A2 (napr. tizanidín) sa musí postupovať s opatrnosťou vtedy, keď by stredne veľké zmeny v koncentrácii mohli viesť k závažným nežiaducim reakciám. Musia sa zvážiť odporúčania pre úpravu dávkovania pre substrát CYP1A2 (napr. teofylín, pirfenidón).

Súbežné podanie jednej dávky 400 mg ritlecitinibu zvýšilo AUC_{inf} sumatriptánu (substrát transportéra organických katiónov [OCT]1) približne 1,3- až 1,5-násobne v porovnaní so samostatnou dávkou sumatriptánu. Zvýšenie expozície sumatriptánu sa nepovažuje za klinicky relevantné. Pri súbežnom používaní ritlecitinibu so substrátmi OCT1 sa musí postupovať s opatrnosťou vtedy, keď by mierne zmeny v koncentrácii mohli viesť k závažným nežiaducim reakciám.

Ritlecitinib nevyvolával klinicky významné zmeny v expozíciách perorálnych kontraceptív (napr. etinylestradiol alebo levonorgestrel), substrátov CYP2B6 (napr. efavirenz), substrátov CYP2C (napr. tolbutamid) alebo substrátov transportéra organických aniónov (OAT)P1B1, proteínu rezistentnému voči karcinómu prsníka (BCRP) a OAT3 (napr. rosuvastatín).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Neodporúča sa, aby ritlecitinib užívali ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 1 mesiaca po poslednej dávke Litfula.

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití ritlecitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ritlecitinib bol vo vysokých dávkach teratogénny u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Litfulo je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie ritlecitinibu do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Litfulo je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Vplyv ritlecitinibu na fertilitu človeka sa nevyhodnocoval. U potkanov sa pri klinicky relevantných expozíciách nepozorovali žiadne účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Litfulo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hnačka (9,2 %), akné (6,2 %), infekcie horných dýchacích ciest (6,2 %), žihľavka (4,6 %), vyrážka (3,8 %), folikulitída (3,1 %) a závraty (2,3 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Celkovo sa ritlecitinibom liečilo 1 630 pacientov, čo predstavuje 3751 pacientorokov expozície. Tri placebom kontrolované štúdie sa integrovali (130 účastníkov na 50 mg denne a 213 účastníkov

na placebe), aby sa vyhodnotila bezpečnosť ritlecitinibu v porovnaní s placebom až do 24 týždňov po začiatku liečby.

Tabuľka 2 uvádza všetky nežiaduce reakcie pozorované v placebom kontrolovaných štúdiách alopecie areata, pričom sa uvádzajú podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000). V rámci každej skupiny frekvencie sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	Herpes zoster Folikulitída Infekcie horných dýchacích ciest	
Poruchy nervového systému	Závraty	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Akné Žihľavka Vyrážka	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená kreatínfosfokináza v krvi	Znížený počet krvných doštičiek Znížený počet lymfocytov Zvýšená alanínaminotransferáza na > 3 × ULN[a] Zvýšená aspartátaminotransferáza na > 3 × ULN[a]

a. Zahŕňa zmeny detegované počas laboratórneho monitorovania

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie
V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov boli infekcie celkovo hlásené u 31 % pacientov (80,35 na 100 pacientorokov) liečených placebom a u 33 % pacientov (74,53 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg. V štúdii AA-I boli až počas 48 týždňov infekcie celkovo hlásené u 51 % pacientov (89,32 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou.

Spomedzi všetkých pacientov liečených ritlecitinibom v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom boli infekcie celkovo hlásené u 56,3 % pacientov (45,3 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou. Väčšina infekcií bola mierna alebo stredne závažná.

V placebom kontrolovaných štúdiách boli percentá pacientov hlásiacich herpes zoster ako nežiaducu reakciu súvisiacu s infekciou 1,5 % v skupine s ritlecitinibom 50 mg, v porovnaní s 0 v skupine s placebom. Všetky prípady herpes zoster boli nezávažné; u 1 pacienta užívajúceho ritlecitinib 200/50 mg (200 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov a následne 50 mg jedenkrát denne) došlo k prípadu infekcie vírusom varicella zoster, ktorá spĺňala kritériá oportúnnej infekcie (multidermatomálny herpes zoster). V štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov hlásilo 2,3 % pacientov (2,61 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou herpes zoster. Spomedzi všetkých pacientov liečených ritlecitinibom v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom bola miera herpes zoster 1,05 na 100 pacientorokov u pacientov liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou.

V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov sa nehlásili žiadne závažné infekcie u pacientov liečených placebom alebo ritlecitinibom 50 mg. Podiel a miera závažných infekcií u pacientov liečených ritlecitinibom 200/50 mg predstavovali 0,9 % (2,66 na 100 pacientorokov).

V štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov sa závažné infekcie hlásili u 0,8 % pacientov (0,86 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou. U všetkých pacientov liečených ritlecitinibom v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom boli podiel a miera závažnej infekcie pre ritlecitinib 50 mg alebo vyššiu dávku 1,3 % (0,57 na 100 pacientorokov).

Oportúnne infekcie
Oportúnne infekcie multidermatomálnym herpes zoster boli hlásené u 1 pacienta (0,50 na 100 pacientorokov) liečeného ritlecitinibom 200/50 mg v placebom kontrolovaných štúdiách, u žiadneho pacienta v štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov a u 4 pacientov (0,12 na 100 pacientorokov) liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom. Prípady oportúnneho herpes zoster boli mierne alebo stredne závažné.

Znížený počet lymfocytov
V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov a štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov sa liečba ritlecitinibom spájala so zníženým počtom lymfocytov. Maximálne účinky na lymfocyty sa pozorovali do 4 týždňov a potom počet lymfocytov zostával pri pokračovaní v liečbe stabilne znížený. Zo všetkých pacientov liečených ritlecitinibom v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom sa potvrdené ALC $< 0,5 \times 10^3/mm^3$ vyskytlo u 3 účastníkov (0,2 %) liečených ritlecitinibom 50 mg.

Znížený počet krvných doštičiek
V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov a štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov sa liečba ritlecitinibom spájala so zníženým počtom krvných doštičiek. Maximálne účinky na krvné doštičky sa pozorovali do 4 týždňov a potom počet krvných doštičiek zostával pri pokračovaní v liečbe stabilne znížený. Spomedzi všetkých pacientov liečených ritlecitinibom v integrovanej bezpečnostnej analýze zahŕňajúcej dlhodobú štúdiu a štúdiu s vitiligom sa u 2 pacientov (0,1 %) liečeného ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou potvrdil počet krvných doštičiek $< 100 \times 10^3/mm^3$.

Zvýšenia kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK)
V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov boli hlásené prípady zvýšenej CPK v krvi u 2 pacientov (1,5 %) liečených ritlecitinibom 50 mg. V štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov boli hlásené prípady zvýšenej CPK v krvi u 3,8 % pacientov liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou. Zvýšené CPK na > 5 x hornej hranice normálu (*upper limit of normal*, ULN) boli hlásené u 2 (0,9 %) z pacientov liečených placebom a u 5 (3,9 %) pacientov liečených ritlecitinibom 50 mg. V štúdii AA-I trvajúcej až 48 týždňov boli zvýšené CPK na > 5 x ULN hlásené u 6,6 % pacientov liečených ritlecitinibom 50 mg alebo vyššou dávkou. Väčšina zvýšení bola prechodná a žiadna neviedla k ukončeniu liečby.

Zvýšenie transamináz
V placebom kontrolovaných štúdiách trvajúcich až 24 týždňov boli hlásené prípady zvýšených hodnôt ALT a AST (> 3 × ULN) u 3 pacientov (0,9 %) liečených ritlecitinibom 50 mg a u 2 pacientov (0,6 %) liečených vyššou dávkou ritlecitinibu. Väčšina zvýšení bola prechodná a žiadna neviedla k ukončeniu liečby.

<u>Pediatrická populácia</u>

Celkovo bolo 181 dospievajúcich (vo veku 12 až < 18 rokov) zaradených do ritlecitinibových štúdií alopecie areata.

Bezpečnostný profil pozorovaný u dospievajúcich bol podobný ako bezpečnostný profil dospelej populácie.

<u>Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie</u>

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné

monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ritlecitinib sa podával v placebom kontrolovaných štúdiách až do jednotlivej perorálnej dávky 800 mg a vo viacerých perorálnych dávkach 400 mg denne počas 14 dní. Neidentifikovali sa žiadne špecifické toxicity. V prípade predávkovania sa odporúča, aby sa u pacienta monitoroval výskyt prejavov a príznakov nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8). Neexistuje žiadne špecifické antidotum na predávkovanie ritlecitinibom. Liečba má byť symptomatická a podporná.

Farmakokinetické (FK) údaje až do a vrátane jednotlivej perorálnej dávky 800 mg u zdravých dospelých dobrovoľníkov naznačujú, že sa očakáva eliminácia viac ako 90 % podanej dávky do 48 hodín.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory Janusovej kinázy (JAK), ATC kód: L04AF08

Mechanizmus účinku

Ritlecitinib ireverzibilne a selektívne inhibuje Janusovú kinázu (JAK) 3 a tyrozín kinázu exprimovanú v rodine hepatocelulárnych karcinómov (TEC) blokovaním väzobného miesta pre adenozíntrifosfát (ATP). V bunkových podmienkach ritlecitinib špecificky inhibuje cytokíny so spoločným γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 a IL-21) signalizujúce prostredníctvom JAK3-dependentných receptorov so spoločným γ reťazcom. Okrem toho ritlecitinib inhibuje TEC rodinu kináz, čo vedie k redukovanej cytolytickej aktivite NK buniek a CD8+ T-buniek.

Na patogenéze alopecie areata sa podieľajú signálne dráhy sprostredkované JAK3 aj TEC rodinou, hoci úplná patofyziológia nie je plne pochopená.

Farmakodynamické účinky

Lymfocytové podskupiny
U pacientov s alopeciou areata sa liečba ritlecitinibom spájala so skorým, od dávky závislým poklesom absolútnych hladín lymfocytov, T-lymfocytov (CD3) a T-lymfocytových podskupín (CD4 a CD8). Po počiatočnom poklese sa hladiny čiastočne obnovili a zostali stabilné až 48 týždňov. Nepozorovala sa žiadna zmena v B-lymfocytoch (CD19) v žiadnej liečebnej skupine. Došlo k skorému, od dávky závislému poklesu NK buniek (CD16/56), ktoré zostávali stabilné na nižšej hladine až do 48. týždňa.

Imunoglobulíny
U pacientov s alopeciou areata sa liečba ritlecitinibom nespájala s klinicky významnými zmenami v imunoglobulínoch (Ig)G, IgM alebo IgA až do 48. týždňa, z čoho vyplýva neprítomnosť systémovej humorálnej imunosupresie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ritlecitinibu sa vyhodnocovali v pivotnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (štúdia AA-I) u pacientov s alopeciou areata vo veku 12 rokov a starších s ≥ 50 % úbytkom vlasov na hlave vrátane alopecie totalis a alopecie universalis. V tejto štúdii sa vyhodnocovala aj odpoveď na dávku ritlecitinibu. Obdobie liečby v štúdii pozostávalo z placebom kontrolovaného 24-týždňového obdobia a 24-týždňového predĺženého obdobia.

Štúdia AA-I vyhodnocovala celkovo 718 pacientov, ktorí boli randomizovaní na jeden z nasledujúcich liečebných režimov počas 48 týždňov: 1) 200 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov a potom 50 mg jedenkrát denne počas 44 týždňov, 2) 200 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov a potom 30 mg jedenkrát denne počas 44 týždňov, 3) 50 mg jedenkrát denne počas 48 týždňov, 4) 30 mg jedenkrát denne počas 48 týždňov, 5) 10 mg jedenkrát denne počas 48 týždňov, 6) placebo počas 24 týždňov a potom 200 mg jedenkrát denne počas 4 týždňov a 50 mg jedenkrát denne počas 20 týždňov alebo 7) placebo počas 24 týždňov a potom 50 mg počas 24 týždňov.

Táto štúdia ako primárny výsledok vyhodnocovala podiel osôb, ktoré dosiahli skóre SALT *(Severity of Alopecia Tool*; nástroj na meranie závažnosti alopcie) ≤ 10 (90 % alebo vyššie pokrytie hlavy vlasmi) na 24. týždeň. Okrem toho táto štúdia vyhodnocovala ako kľúčový sekundárny výsledok celkový dojem pacienta zo zmeny (*Patient's Global Impression of Change*; PGI-C) v 24. týždni a ako sekundárne výsledky vyhodnocovala aj skóre SALT ≤ 20 (80 % alebo vyššie pokrytie hlavy vlasmi) v 24. týždni a zlepšenie opätovného rastu obočia a/alebo rias v 24. týždni.

Východiskové charakteristiky
V štúdii AA-I sa vyhodnocovali pacienti mužského alebo ženského pohlavia vo veku 12 rokov a starší. Všetci pacienti mali alopeciu areata s ≥ 50 % úbytkom vlasov na hlave (skóre SALT [Severity of Alopecia Tool] ≥ 50) bez dôkazu terminálneho rastu vlasov v predchádzajúcich 6 mesiacoch a s aktuálnou epizódou úbytku vlasov na hlave v období ≤ 10 rokov a nemali žiadnu inú známu príčinu úbytku vlasov (napr. androgénna alopecia).

Vo všetkých liečebných skupinách bolo 62,1 % žien, 68 % bolo belochov, 25,9 % bolo Aziatov a 3,8 % bolo černochov alebo afroamerického pôvodu. Priemerný vek pacientov bol 33,7 roka a väčšina (85,4 %) boli dospelí (vo veku ≥ 18 rokov). Celkovo bolo zaradených 105 (14,6 %) pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a 20 (2,8 %) pacientov vo veku 65 a starších. Priemerné (SD) východiskové absolútne skóre SALT bolo v rozsahu od 88,3 (16,87) do 93,0 (11,50) vo všetkých liečebných skupinách u pacientov bez alopecie totalis/alopecie universalis vo východiskovom stave, pričom priemerné skóre SALT bolo v rozsahu od 78,3 do 87,0. Väčšina pacientov mala abnormálne obočie (83,0 %) a riasy (74,7 %) vo východiskovom stave vo všetkých liečebných skupinách. Medián času, ktorý uplynul od diagnostikovania alopecie areata bol 6,9 roka a medián trvania aktuálnej epizódy alopecie areata bol 2,5 roka. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu alopecie totalis/alopecie universalis, pričom 46 % pacientov bolo klasifikovaných ako alopecia totalis/alopecia universalis na základe východiskového skóre SALT 100.

Klinická odpoveď
Významne vyšší podiel pacientov dosiahol odpoveď so SALT ≤ 10 s ritlecitinibom 50 mg v porovnaní s placebom v 24. týždni (tabuľka 3). Miera odpovede SALT ≤ 10 pre ritlecitinib 50 mg sa ešte zvýšila v 48. týždni (obrázok 1).

Významne vyšší podiel pacientov dosiahol zmenu celkového dojmu pacienta (PGI-C) s ritlecitinibom 50 mg ako s placebom v 24. týždni (tabuľka 3), pričom miery odpovede sa naďalej zvyšovali až do 48. týždňa (obrázok 1).

Signifikantne vyšší podiel pacientov dosiahol odpoveď so SALT ≤ 20 s ritlecitinibom 50 mg v porovnaní s placebom v 24. týždni (tabuľka 3). Miera odpovede SALT ≤ 20 bola ešte vyššia v 48. týždni.

Zlepšenia v opätovnom raste obočia a/alebo rias sa pozorovali v 24. týždni (tabuľka 3) s ritlecitinibom 50 mg u pacientov s abnormálnym obočím a/alebo riasami vo východiskovom stave, pričom ďalšie zlepšenie sa pozorovalo v 48. týždni.

Účinky liečby v 24. týždni v podskupinách (vek, pohlavie, rasa, región, hmotnosť, trvanie ochorenia od jeho diagnostikovania, trvanie aktuálnej epizódy, predchádzajúca farmakologická liečba) boli konzistentné s výsledkami v celkovej populácii štúdie. Účinky liečby v 24. týždni v podskupine alopecia totalis/alopecia universalis boli nižšie v porovnaní s podskupinou bez alopecie totalis/alopecie

universalis. Liečebné účinky v 24. týždni boli u dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov konzistentné s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

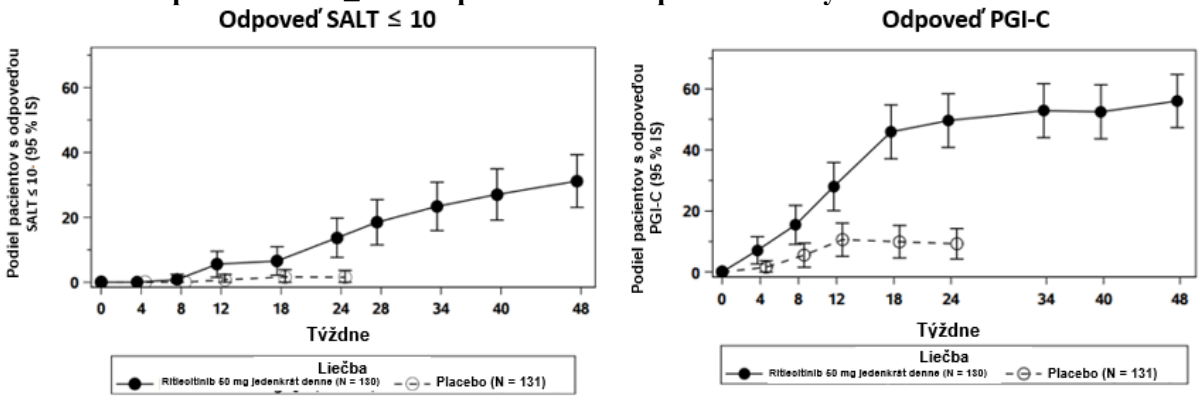
Tabuľka 3. Výsledky účinnosti ritlecitinibu v 24. týždni

Koncový ukazovateľ	Ritlecitinib 50 mg jedenkrát denne (N = 130) % respondérov	Placebo (N = 131) % respondérov	Rozdiel oproti placebu (95 % IS)
Odpoveď SALT ≤ 10[a,b]	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Odpoveď PGI-C[b,c]	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Odpoveď SALT ≤ 20[d,e]	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Odpoveď EBA[f]	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Odpoveď ELA[g]	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Skratky: EBA (*eyebrow assessment*) = vyhodnotenie obočia, ELA (*eyelash assessment*) = vyhodnotenie rias, IS = interval spoľahlivosti, N = celkový počet pacientov, PGI-C = celkový dojem pacienta zo zmeny, SALT = nástroj na meranie závažnosti alopecie

a. Respondéri SALT ≤ 10 boli pacienti s ≤ 10 % úbytkom vlasov na hlave. Skóre SALT je v rozsahu od 0 do 100, pričom 0 = žiaden úbytok vlasov na hlave a 100 = úplná strata vlasov na hlave.
b. Štatisticky signifikantné s úpravou pre multiplicitu.
c. Respondéri PGI-C boli pacienti so skóre „stredne zlepšené“ alebo „výrazne zlepšené“ na základe 7-bodovej stupnice od „výrazne zlepšené“ po „výrazne zhoršené“.
d. Respondéri SALT ≤ 20 boli pacienti s ≤ 20% úbytkom vlasov na hlave. Skóre SALT je v rozsahu od 0 do 100, pričom 0 = žiaden úbytok vlasov na hlave a 100 = úplná strata vlasov na hlave.
e. Štatisticky významné.
f. Odpoveď EBA je definovaná ako zlepšenie najmenej o 2 stupne oproti východiskovému stavu alebo normálnemu skóre EBA na 4-bodovej stupnici u pacientov s abnormálnym obočím vo východiskovom stave.
g. Odpoveď ELA je definovaná ako zlepšenie najmenej o 2 stupne oproti východiskovému stavu alebo normálnemu skóre ELA na 4-bodovej stupnici u pacientov s abnormálnymi riasami vo východiskovom stave.

Obrázok 1. Odpoveď SALT ≤ 10 a odpoveď PGI-C v priebehu 48 týždňov



Skratky: IS = interval spoľahlivosti, N = celkový počet pacientov, PGI-C = celkový dojem pacienta zo zmeny, SALT = nástroj na meranie závažnosti alopecie

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ritlecitinibom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe alopecie areata (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absolútna perorálna biologická dostupnosť ritlecitinibu je približne 64 %. Na základe perorálneho a intravenózneho podania značeného liečiva bola relatívna izolácia z moču (perorálna/intravenózna) značených zlúčenín približne 89 %, z čoho vyplýva vysoká absorbovaná frakcia (f_a). Vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahli do 1 hodiny po viacerých perorálnych dávkach. Jedlo nemá klinicky významný vplyv na rozsah absorpcie ritlecitinibu, keďže jedlo s vysokým obsahom tuku znižovalo C_{max} ritlecitinibu o ~ 32 % a zvyšovalo AUC_{inf} o ~11 %. V placebom kontrolovaných štúdiách sa ritlecitinib podával bez ohľadu na jedlo (pozri časť 4.2).

In vitro je ritlecitinib substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a BCRP. Keďže sa však vysoká frakcia (f_a) ritlecitinibu absorbuje spolu so zvýšením C_{max} a AUC priamo úmerne s dávkou (rozsah jednej dávky 20 – 200 mg), neočakáva sa, že by P-gp a BCRP mali významný vplyv na absorpciu ritlecitinibu.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je distribučný objem ritlecitinibu približne 74 l. Približne 14 % cirkulujúceho ritlecitinibu sa viaže na plazmatické proteíny, primárne albumín. Pomer distribúcie ritlecitinibu v krvi/plazme je 1,62. Ritlecitinib je kovalentný inhibítor, pri ktorom sa preukázalo, že viaže necieľové proteíny, ako sú MAP2K7, DOCK10, albumín, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 a UGT1A4, z ktorých niektoré môžu byť klinicky relevantné pri liekových interakciách (pozri časť 4.5).

Biotransformácia

Metabolizmus ritlecitinibu sprostredkúvajú viaceré izoformy glutatión-S-transferázy (GST: cytosólové GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 a mikrozomálne s membránou asociované proteíny podieľajúce sa na metabolizme eikozanoidu a glutatiónu [MAPEG]1/2/3) a CYP enzýmy (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 a CYP2C9), pričom sa žiadny jednotlivý spôsob klírensu nepodieľa na viac ako 25 %. Takže lieky inhibujúce selektívnu metabolickú dráhu pravdepodobne nemajú vplyv na systémové expozície ritlecitinibu. Nie je pravdepodobné, že by špecifické inhibítory transportérov viedli ku klinicky relevantným zmenám v biologickej dostupnosti ritlecitinibu.

V rádioaktívne značenej štúdii u ľudí bol ritlecitinib najrozšírenejší druh v obehu (30,4 % rádioaktivity v obehu) po perorálnom podaní, s hlavným cysteínovým konjugátovým metabolitom M2 (16,5 %), ktorý je farmakologicky neaktívny.

Eliminácia

Ritlecitinib sa primárne eliminuje mechanizmami metabolického klírensu, pričom približne 4 % dávky sa vylučujú vo forme nezmeneného liečiva do moču. Približne 66 % rádioaktívne značenej dávky ritlecitinibu sa vylučuje do moču a 20 % do stolice. Po viacerých perorálnych dávkach sa ustálený stav dosiahol približne na 4. deň kvôli nestacionárnej FK. FK parametre ustáleného stavu, AUC_{tau} a C_{max}, sa javili ako zvyšujúce sa spôsobom približne priamo úmerným dávke až do 200 mg s priemerným terminálnym polčasom v rozsahu od 1,3 do 2,3 hodiny.

Osobitné skupiny pacientov

Telesná hmotnosť, pohlavie, genotyp, rasa a vek
Telesná hmotnosť, pohlavie, GST P1, M1 a T1 genotyp, rasa a vek nemali klinicky významný vplyv na expozíciu ritlecitinibu.

Dospievajúci (≥ 12 až < 18 rokov)
Na základe populačnej FK analýzy nie je žiadny klinicky relevantný rozdiel v expozíciách ritlecitinibu u dospievajúcich pacientov v porovnaní s dospelými.

Pediatrická populácia (< 12 rokov)
FK ritlecitinibu u detí vo veku menej ako 12 rokov nebola doteraz stanovená.

Porucha funkcie obličiek

AUC_{24} a C_{max} u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie [eGFR] < 30 ml/min) boli približne o 55 % a 44 % vyššie, v tomto poradí, ako u zodpovedajúcich účastníkov s normálnou funkciou obličiek. To sa potvrdilo popFK analýzou. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky významné. Ritlecitinib sa neštudoval u pacientov s ľahkou (eGFR 60 až < 90 ml/min) alebo stredne ťažkou (eGFR 30 až < 60 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Avšak na základe výsledkov získaných u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa u týchto pacientov neočakáva klinicky významné zvýšenie expozície ritlecitinibu. eGFR a klasifikácia stavu funkcie obličiek sa u účastníkov uskutočňovali použitím vzorca na modifikáciu stravy pri ochorení obličiek (*Modification of Diet in Renal Disease*, MDRD).

Na základe vyššie uvedených úvah sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania u pacientov s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Ritlecitinib sa neštudoval u pacientov s ESRD ani u príjemcov obličkového transplantátu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Pacienti so stredne ťažkou (Child-Pugh skóre B) poruchou funkcie pečene mali zvýšenú AUC_{24} ritlecitinibu o 18,5 % v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene. Ritlecitinib sa neštudoval u pacientov s ľahkou (Child-Pugh skóre A) poruchou funkcie pečene. Avšak na základe výsledkov získaných u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa u týchto pacientov neočakáva klinicky významné zvýšenie expozície ritlecitinibu. Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2). Ritlecitinib sa neštudoval u pacientov s ťažkou (Child-Pugh skóre C) poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

V predklinických štúdiách toxicity sa pozorovali znížené počty lymfocytov a znížená lymfoidná celularita orgánov a tkanív imunitného systému a hematolymfoidného systému a pripísali sa farmakologickým vlastnostiam (inhibícii JAK3/TEC) ritlecitinibu.

Chronické podávanie ritlecitinibu psom plemena Beagle viedlo k výskytu axonálnej dystrofie pri systémových expozíciách na úrovni 7,4-násobku očakávanej expozície u pacientov liečených 50 mg jedenkrát denne (na základe nenaviazanej AUC_{24}). Axonálna dystrofia pravdepodobne súvisí s viazaním necieľových neurónových proteínov. Nie je známe, či ku axonálnej dystrofii dochádzalo u psov pri nižších systémových expozíciách. Pri systémovej expozícii, ktorá bola 33-násobne vyššia ako očakávaná expozícia u pacientov liečených 50 mg jedenkrát denne (na základe nenaviazanej AUC_{24}), sa axonálna dystrofia spájala s neurologickou stratou sluchu. Hoci sa dokázalo, že tieto nálezy u psov ustúpili po ukončení podávania ritlecitinibu, nedá sa úplne vylúčiť riziko u pacientov s chronickým dávkovacím režimom (pozri časť 4.4).

Genotoxicita

Ritlecitinib nebol mutagénny v bakteriálnom teste mutagenicity (Amesov test). Ritlecitinib nie je aneugénny ani klastogénny pri expozíciách zodpovedajúcich 130-násobku MRHD (*Maximum Recommended Human Dose)* na nenaviazanej AUC báze na základe výsledkov *in vivo* testov na mikrojadrách kostnej drene potkanov.

Karcinogenita

Nepozoroval sa žiadny dôkaz tumorogénnosti v 6-mesačnej štúdii na myšiach Tg.ras H2, ktorým sa podával ritlecitinib, pri expozíciách rovnajúcich sa 11-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze. V 2-ročnej štúdii karcinogenity na potkanoch sa zaznamenala vyššia incidencia benígnych tymómov u samičiek potkanov a benígnych folikulárnych adenómov štítnej žľazy u samčekov potkanov po podávaní ritlecitinibu pri expozíciách rovnajúcich sa 29-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze. Pri tejto expozícii ritlecitinibu sa nedá vylúčiť vyššia incidencia malígnych tymómov u samičiek potkanov. Nepozorovali sa žiadne tymómy alebo folikulárne adenómy štítnej žľazy súvisiace s ritlecitinibom pri expozíciách rovnajúcich sa 6,3-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Ritlecitinib nemal žiadne účinky na fertilitu samičiek potkanov vystavených dávke rovnajúcej sa 55-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze. Pozorovali sa účinky na fertilitu samčekov potkanov (vyššia predimplantačná strata vedúca k nižšiemu počtu implantačných miest a zodpovedajúca menšej veľkosti vrhu u neliečených samičiek, ktoré sa párili so samčekmi, ktorým sa podával ritlecitinib) pri expozíciách rovnajúcich sa 55-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze. Nepozorovali sa žiadne účinky na fertilitu samčekov vystavených dávke rovnajúcej sa 14-násobku MRHD na nenaviazanej AUC báze. Nepozorovali sa žiadne účinky na spermatogenézu (počet spermií, rýchlosť produkcie spermií, pohyblivosť a morfológia spermií) pri žiadnej dávke v štúdii fertility na potkanoch.

V embryofetálnej vývinovej štúdii na gravidných potkanoch viedlo perorálne podávanie ritlecitinibu od 6. do 17. gestačného dňa k fetálnym kostrovým malformáciám a k odchýlkam a nižším fetálnym telesným hmotnostiam pri expozíciách vyšších alebo rovnajúcich sa 49-násobkom nenaviazanej AUC pri MRHD (pozri časť 4.3). Expozície rovnajúce sa 16-násobku nenaviazanej AUC pri MRHD nemali žiadne účinky na embryofetálny vývin.

V embryofetálnej vývinovej štúdii na gravidných králikoch viedlo perorálne podávanie ritlecitinibu od 7. do 19. gestačného dňa k nižším priemerným fetálnym telesným hmotnostiam a vyšším incidenciám malformácií vnútorností, kostrových malformácií a kostrových odchýlok pri expozíciách rovnajúcich sa 55-násobkom nenaviazanej AUC pri MRHD (pozri časť 4.3). Expozície rovnajúce sa 12-násobku nenaviazanej AUC pri MRHD nemali žiadne účinky na embryofetálny vývin.

V prenatálnej a postnatálnej vývinovej štúdii na potkanoch viedlo perorálne podávanie ritlecitinibu od 6. gestačného dňa až do 20. dňa laktácie k vývinovej toxicite, ktorá zahŕňala nižšie postnatálne prežívanie, nižšie telesné hmotnosti mláďat a sekundárne vývinové oneskorenia, pri expozícii rovnajúcej sa 41-násobku nenaviazanej AUC pri MRHD (pozri časť 4.3). Samičky potomstva v F1 generácii vykazovali nižšie priemerné počty corpora lutea pri expozíciách rovnajúcich sa 41-násobku nenaviazanej AUC pri MRHD. Expozície rovnajúce sa 14-násobku nenaviazanej AUC pri MRHD nemali žiadne účinky na prenatálny a postnatálny vývin.

V štúdii toxicity na juvenilných potkanoch sa perorálne podávanie ritlecitinibu od 10. postnatálneho dňa do 60. postnatálneho dňa (porovnateľné s vekovým obdobím človeka od dojčaťa po dospievanie) nespájalo s účinkami na nervovú sústavu ani na kostrovú sústavu.

Laktácia

Po podávaní ritlecitinibu dojčiacim potkanom boli koncentrácie ritlecitinibu v mlieku po určitom čase vyššie ako koncentrácie v plazme, pričom priemerný pomer AUC v mlieku ku AUC v plazme sa stanovil na 2,2 (pozri časť 4.3).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah tvrdej kapsuly

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
krospovidón
glycerol-dibehenát

Obal tvrdej kapsuly

hypromelóza (E464)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
brilantná modrá FCF (E133)

Potlačový atrament

šelak
propylénglykol
koncentrovaný roztok amoniaku
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) so silikagélovým vysúšadlom a polypropylénovým uzáverom obsahujúca 28 tvrdých kapsúl.

OPA/Al/PVC/Al blistre obsahujúce 10 tvrdých kapsúl. Každé balenie obsahuje 30 alebo 90 tvrdých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením ritlecitinibu na trh v každom členskom štáte musí príslušný vnútroštátny orgán držiteľovi rozhodnutia o registrácii schváliť obsah a formu edukačného programu vrátane komunikačných médií, distribučných ciest a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Cieľom edukačného programu je zvýšiť povedomie o bezpečnostných obavách týkajúcich sa lieku, konkrétne týkajúcich sa infekcií (vrátane herpes zoster a závažných infekcií a oportúnnych infekcií), tromboembolických udalostí zahŕňajúcich hlbokú žilovú trombózu, pľúcnu embóliu a arteriálnu trombózu, MACE, malignity, neurotoxicity a embryofetálnej toxicity po expozícii *in utero*.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby v každom členskom štáte, v ktorom je ritlecitinib uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti/opatrovatelia, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať alebo používať ritlecitinib, mali prístup k nasledujúcemu edukačnému balíku alebo aby sa im poskytol:

Edukačné materiály pre lekárov majú obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Príručku pre lekára
- Kartu pacienta (KP)

Príručka pre lekára má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:

- Text pre zdravotníckych pracovníkov (ZP), aby informovali pacientov o dôležitosti KP.
- *Potenciálne riziko infekcií (vrátane herpes zoster a závažných infekcií alebo oportúnnych infekcií)*
    - Informácie, že Litfulo sa nesmie používať u pacientov s aktívnou závažnou infekciou.
    - Text o riziku infekcií počas liečby Litfulom.
    - Text odporúčajúci, že sa pri predpisovaní ritlecitinibu majú zvážiť rizikové faktory infekcií, vrátane vysokého veku a diabetu.
    - Podrobnosti o tom, ako znižovať riziko infekcie špecifickými klinickými opatreniami (aké laboratórne parametre merať pred začiatkom liečby Litfulom, skríning TBC a skríning vírusovej hepatitídy a dočasné prerušenie podávania Litfula, ak infekcia nereaguje na príslušnú liečbu, až kým sa infekcia nedostane pod kontrolu).
    - Text uvádzajúci, že je nutné vyhnúť sa používaniu živých oslabených očkovacích látok počas alebo tesne pred liečbou, spolu s príkladmi živých oslabených očkovacích látok.
- *Potenciálne riziko tromboembolických udalostí vrátane hlbokej žilovej trombózy, pľúcnej embólie a arteriálnej trombózy*
    - Text opisujúci, že sa v štúdiách s Litfulom pozorovali prípady venóznej a arteriálnej tromboembólie vrátane MACE.
    - Podrobnosti o tom, ako znížiť potenciálne riziko: Litfulo sa má používať s opatrnosťou u pacientov so známymi rizikovými faktormi tromboembolizmu. U pacientov s podozrením na tromboembolickú udalosť sa odporúča ukončenie liečby Litfuolom a bezodkladné opakované vyhodnotenie. Pred začiatkom liečby Litfulom je u pacientov potrebné zvážiť riziká a prínosy liečby.
- *Potenciálne riziko malignity*
    - Text opisujúci, že sa v štúdiách s Litfulom pozorovali malignity vrátane nemelanómového nádorového ochorenia kože.
    - Podrobnosti o tom, ako znižovať potenciálne riziko so špecifickými klinickými opatreniami (že sa riziká a prínosy liečby Litfulom musia zvážiť pred začiatkom liečby u pacientov so známou malignitou alebo keď sa zvažuje pokračovanie v liečbe Litfulom u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, a že sa odporúčajú pravidelné kožné vyšetrenia u pacientov, ktorí majú zvýšené riziko nádorového ochorenia kože).
- *Potenciálne riziko neurotoxicity*
    - Text opisujúci, že sa pozorovala axonálna dystrofia súvisiaca s ritlecitinibom v štúdiách chronickej toxicity na psoch plemena Beagle pri systémových expozíciách na úrovni 7,4-násobku očakávanej expozície u pacientov liečených 50 mg jedenkrát denne. Pri systémovej expozícii, ktorá bola 33-násobne vyššia ako očakávaná expozícia u pacientov liečených 50 mg jedenkrát denne, sa axonálna dystrofia spájala s neurologickou stratou sluchu. Hoci sa dokázalo, že tieto nálezy u psov ustúpili po ukončení podávania ritlecitinibu, nedá sa úplne vylúčiť riziko u pacientov s chronickým dávkovacím režimom. Z dostupných klinických údajov nevyplýva žiadny účinok na neurologické ani audiologické výsledky.
    - Podrobnosti o tom, ako znižovať riziko neurotoxicity; liečba Litfulom sa musí ukončiť v prípade, keď sa objavia neobjasnené neurologické príznaky.
- *Potenciálne riziko embryofetálnej toxicity po expozícii in utero*
    - Text opisujúci, že nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo sú k dispozícii obmedzené údaje o používaní Litfula u gravidných žien.
    - Podrobnosti o tom, ako znižovať riziko expozície počas gravidity u žien vo fertilnom veku na základe nasledovného: Litfulo je kontraindikovaný počas gravidity, ženám vo fertilnom veku sa má odporučiť používanie účinnej antikoncepcie počas liečby a ešte 1 mesiac

po ukončení užívania Litfula, pacientky musia dostať pokyny, aby svojich zdravotníckych pracovníkov bezodkladne informovali, v prípade, že si myslia, že by mohli byť gravidné, alebo ak sa u nich gravidita potvrdí.

Informačný balík pre pacienta má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kartu pacienta

- **Karta pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové prvky:
  - Text opisujúci Litfulo (t. j. čo je a na čo sa používa)
  - Kontaktné údaje lekára, ktorý predpísal Litfulo.
  - Text, že pacient má KP nosiť stále so sebou a ukázať ju zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na starostlivosti o neho (tzn. lekárom, ktorí Litfulo nepredpísali, zdravotníckym pracovníkom na pohotovosti atď.).
  - Opis prejavov/príznakov infekcií, o ktorých musí pacient vedieť, aby mohol vyhľadať pomoc u svojich zdravotníckych pracovníkov.
    - Text informujúci pacientov a ich zdravotníckych pracovníkov o riziku očkovania živými očkovacími látkami tesne pred liečbou Litfulom alebo počas nej, spolu s príkladmi živých očkovacích látok.
  - Pripomenutie rizika rakoviny. Pokiaľ ide o rakovinu kože, pripomenutie, aby pacient oznámil svojmu lekárovi, ak spozoruje nový výrastok na koži.
  - Opis prejavov/príznakov tromboembolických udalostí vrátane krvných zrazenín v žilách (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia) a krvných zrazenín v tepnách (arteriálna trombóza), v srdci (srdcový infarkt), v mozgu (cievna mozgová príhoda) alebo v oku (rozsiahla strata zraku v jednom oku), o ktorých musí pacient vedieť, aby mohol vyhľadať okamžitú pomoc zdravotníckych pracovníkov.
  - Text, že liečba Litfulom sa musí ukončiť v prípade, keď sa objavia neobjasnené neurologické príznaky.
  - Text, že nie sú k dispozícii žiadne alebo sú k dispozícii obmedzené údaje o používaní Litfula u tehotných žien.
  - Text opisujúci ako znížiť riziko vystavenia počas tehotenstva u žien v plodnom veku na základe nasledovného:
    - Litfulo je kontraindikované počas tehotenstva, ženy v plodnom veku sa majú poučiť, aby používali účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte 1 mesiac po ukončení liečby Litfulom a pacientky sa majú poučiť, aby okamžite informovali svojich zdravotníckych pracovníkov, ak si myslia, že by mohli byť tehotné, alebo ak sa tehotenstvo potvrdí.
      - Pripomenutie používania antikoncepcie, že Litfulo je kontraindikované počas tehotenstva, a aby pacientka oznámila svojmu lekárovi, ak otehotnie počas užívania Litfula.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NA BLISTROVÉ BALENIE PRE 50 MG

1. NÁZOV LIEKU

Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly
ritlecitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje ritlecitiníbium-tozylát zodpovedajúci 50 mg ritlecitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Nerozdeľujte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/23/1755/002 30 tvrdých kapsúl
EU/1/23/1755/003 90 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Litfulo 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

OZNAČENIE FĽAŠE PRE 50 MG

1. NÁZOV LIEKU

Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly
ritlecitinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje ritlecitiníbium-tozylát zodpovedajúci 50 mg ritlecitinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. (ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.
Nerozdeľujte, nedrvte ani nežujte.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1755/001 28 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Litfulo 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE PRE 50 MG KAPSULY

1. NÁZOV LIEKU

Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly
ritlecitinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Litfulo 50 mg tvrdé kapsuly
ritlecitinib

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

Okrem tejto písomnej informácie vám lekár dá kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie, o ktorých musíte vedieť. Túto kartu pacienta noste pri sebe.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Litfulo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Litfulo
3. Ako užívať Litfulo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Litfulo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Litfulo a na čo sa používa

Litfulo obsahuje liečivo ritlecitinib. Používa sa na liečbu ťažkej alopecie areata u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších. Alopecia areata je ochorenie, pri ktorom vlastný imunitný systém tela napáda vlasové folikuly, čo spôsobuje zápal, ktorý vedie k vypadávaniu vlasov na hlave a ochlpenia na tvári a/alebo iných častiach tela.

Litfulo pôsobí prostredníctvom znižovania aktivity enzýmov nazývaných JAK3 a TEC kinázy, ktoré sa podieľajú na zápale vo vlasových folikuloch. To znižuje zápal, čo vedie k opätovnému rastu vlasov a ochlpenia u pacientov s alopeciou areata.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Litfulo

Neužívajte Litfulo
- ak ste alergický na ritlecitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte prebiehajúcu závažnú infekciu vrátane tuberkulózy,
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak ste tehotná alebo dojčíte (pozri časť „Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a plodnosť“).

Upozornenia a opatrenia
Predtým, ako začnete užívať Litfulo a počas liečby sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika, ak:
- máte akúkoľvek infekciu (možnými prejavmi môžu byť horúčka, potenie, zimnica, bolesť svalov, kašeľ, dýchavičnosť, krv v hlienoch, zníženie hmotnosti, hnačka, bolesť žalúdka,

pálenie pri močení, častejšie močenie ako zvyčajne, pocit veľkej únavy). Litfulo môže znižovať schopnosť vášho tela bojovať s infekciami a môže tak zhoršiť prítomnú infekciu alebo zvýšiť pravdepodobnosť, že dostanete novú infekciu,
- máte cukrovku alebo ste starší ako 65 rokov, môže byť u vás zvýšené riziko infekcií,
- máte alebo ste mali tuberkulózu alebo ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto má tuberkulózu, alebo ste bývali v oblastiach, kde je tuberkulóza veľmi častá, alebo ste cez takéto oblasti cestovali. Pred začiatkom liečby Litfulom vám lekár urobí test na tuberkulózu a môže ho opakovať počas liečby,
- ste niekedy mali herpesovú infekciu (ako sú ovčie kiahne alebo pásový opar), pretože Litfulo môže spôsobiť jej opätovný výskyt. Ak sa u vás objaví bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, povedzte to svojmu lekárovi, pretože môže ísť o prejav pásového oparu,
- ste niekedy mali hepatitídu B alebo hepatitídu C. Pred začiatkom liečby Litfulom vám lekár urobí test na hepatitídu a môže ho opakovať počas liečby,
- máte rakovinu alebo ste niekedy mali rakovinu – nie je jasné, či Litfulo zvyšuje riziko rakoviny a váš lekár sa s vami porozpráva, či je liečba týmto liekom vhodná a či počas liečby budú potrebné vyšetrenia vrátane pravidelného vyšetrenia kože,
- ste mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) alebo pľúc (pľúcna embólia). Ak máte bolestivý opuch nôh, bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v cievach,
- ste mali krvné zrazeniny v tepne oka (oklúzia sietnice) alebo srdca (srdcový infarkt). Ak u vás dôjde k náhlym zmenám vášho zraku (rozmazané videnie, čiastočná alebo úplná strata zraku), bolesti na hrudi, dýchavičnosti, povedzte to svojmu lekárovi, pretože tieto zmeny môžu byť prejavom krvných zrazenín v tepnách,
- ste nedávno boli alebo plánujete byť očkovaný (imunizovaný) – je to preto, že určité očkovacie látky (živé vakcíny) sa neodporúčajú počas používania Litfula. Pred liečbou Litfulom so svojím lekárom skontrolujte, či máte všetky očkovania podľa očkovacieho kalendára a či potrebujete ďalšie očkovania, vrátane očkovania proti ovčím kiahňam,
- máte počas užívania Litfula neobjasnené príznaky spôsobené problémom s nervovou sústavou. Váš lekár s vami prediskutuje, či sa liečba má ukončiť.

Ďalšie kontrolné testy

Váš lekár vám urobí krvné testy, aby skontroloval, či máte nízky počet bielych krviniek alebo nízky počet krvných doštičiek pred liečbou Litfulom a približne 4 týždne po začiatku liečby a môže podľa potreby upraviť vašu liečbu.

Deti
Tento liek nie je schválený na používanie u detí mladších ako 12 rokov, pretože bezpečnosť a prínosy Litfula v tejto vekovej skupine ešte nie sú stanovené.

Iné lieky a Litfulo
Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred začiatkom užívania Litfula povedzte, ak užívate niektorý z liekov na liečbu:
- úzkosti alebo porúch spánku (ako je midazolam),
- problémov so srdcovým rytmom (ako je chinidín),
- dny (ako je kolchicín),
- odmietnutia transplantovaného orgánu (ako je cyklosporín, everolimus, takrolimus a sirolimus),
- migrény (ako je dihydroergotamín a ergotamín),
- schizofrénie a chronickej psychózy (ako je pimozid),
- astmy (ako je teofylín),
- svalových kŕčov (ako je tizanidín),
- idiopatickej pľúcnej fibrózy (ako je pirfenidón).

Litfulo môže zvyšovať množstvo týchto liekov vo vašej krvi.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného alebo ak si nie ste niečím istý, pred užívaním Litfula sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a plodnosť
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia u žien

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať účinnú formu antikoncepcie počas liečby Litfulom a ešte najmenej jeden mesiac po vašej poslednej liečebnej dávke. Váš lekár vám môže poradiť vhodné formy antikoncepcie.

Tehotenstvo

Neužívajte Litfulo, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Tento liek môže poškodiť vyvíjajúce sa dieťa. Ak počas liečby otehotniete alebo si myslíte, že ste otehotneli, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Dojčenie

Neužívajte Litfulo počas dojčenia, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka alebo či sú dojčené deti ovplyvnené. Vy a váš lekár sa musíte rozhodnúť, či budete dojčiť alebo užívať tento liek.

Plodnosť

Nie je známe, či Litfulo znižuje plodnosť žien alebo mužov v plodnom veku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov
Litfulo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Litfulo obsahuje laktózu
Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Litfulo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 50 mg jedenkrát denne užívaná ústami (perorálne použitie).

Kapsulu musíte prehltnúť vcelku spolu s vodou. Kapsulu pred prehltnutím neotvárajte, nedrvte ani nežujte, pretože by to mohlo viesť k zmene množstva lieku, ktoré sa dostane do vášho tela.

Kapsulu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Litfula, ako máte
Ak užijete viac Litfula, ako máte, obráťte sa na svojho lekára. Môžu sa u vás prejaviť niektoré z vedľajších účinkov opísaných v časti 4.

Ak zabudnete užiť Litfulo
- Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do nasledujúcej dávky nezostáva menej ako 8 hodín.

- Ak do nasledujúcej dávky zostáva menej ako 8 hodín, jednoducho vynechanú dávku neužite a užite vašu nasledujúcu zvyčajnú dávku vo zvyčajnom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú kapsulu.

Ak prestanete užívať Litfulo
Nesmiete prestať užívať Litfulo bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojím lekárom.

Ak potrebujete prestať užívať Litfulo na kratší čas (nie dlhšie ako 6 týždňov), riziko straty vlasov na hlave je nízke.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Obráťte sa na svojho lekára a okamžite vyhľadajte lekársku starostlivosť, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledovných prejavov:
- Pásový opar (herpes zoster), bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, s horúčkou alebo bez nej
- Žihľavka (urtikária), svrbiaca kožná vyrážka

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)
- Infekcie nosa, hrdla alebo priedušnice
- Hnačka
- Závraty
- Akné
- Vyrážka (iná ako žihľavka a pásový opar)
- Zápal (opuch) vlasových folikulov, ktoré môžu svrbieť alebo bolieť (folikulitída)
- Zvýšená hladina enzýmu nazývaného kreatínfosfokináza preukázaná krvným testom (zvýšená kreatínfosfokináza v krvi)

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)
- Nízky počet krvných doštičiek preukázaný krvným testom (znížený počet krvných doštičiek)
- Nízky počet bielych krviniek preukázaný krvným testom (znížený počet lymfocytov)
- Zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi (zvýšené ALT a AST)

Hlásenie vedľajších účinkov
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Litfulo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli, fľaši alebo blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Litfulo obsahuje

- Liečivo je ritlecitinib.
  Každá tvrdá kapsula obsahuje ritlecitiníbium-tozylát zodpovedajúci 50 mg ritlecitinibu.

- Ďalšie zložky sú:
  Obsah tvrdej kapsuly: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidón, glycerol-dibehenát (pozri časť 2, „Litfulo obsahuje monohydrát laktózy“).
  Obal tvrdej kapsuly: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), brilantná modrá FCF (E133).
  Potlačový atrament: šelak, propylénglykol, koncentrovaný roztok amoniaku, čierny oxid železitý (E172), hydroxid draselný.

Ako vyzerá Litfulo a obsah balenia
Litfulo 50 mg nepriehľadné tvrdé kapsuly majú žlté telo a modrý vrchnák s dĺžkou približne 16 mm a šírkou 6 mm, pričom na tele je vytlačené „RCB 50“ a na vrchnáku je vytlačené „Pfizer“ čiernou farbou.

50 mg tvrdé kapsule sa dodávajú vo fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom obsahujúcich 28 tvrdých kapsúl alebo v OPA/Al/PVC/Al blistroch obsahujúcich 30 alebo 90 tvrdých kapsúl. Fľaša obsahuje silikagélové vysúšadlo používané na udržanie kapsúl v suchu. Silikagélové vysúšadlo neprehĺtajte.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.