

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Litfulo 50 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje ritlecitinibijev tozilat v količini, ki ustreza 50 mg ritlecitiniba.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena trda kapsula vsebuje 21,27 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Neprozorne trde kapsule z rumenim telesom in modrim pokrovčkom, približno 16 mm dolge in približno 6 mm široke, s črnima natisnjenima oznakama "RCB 50" na telesu in "Pfizer" na pokrovčku.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Litfulo je indicirano za zdravljenje hude alopecije areate pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem alopecije areate.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 50 mg enkrat na dan.

Koristi in tveganja zdravljenja je treba redno ponovno ocenjevati pri vsakem posamezniku posebej.

Pri bolnikih, ki po 36 tednih ne kažejo znakov terapevtske koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

Preglednica 1. Laboratorijske meritve in napotki za spremljanje

| Laboratorijske meritve | Napotki za spremljanje | Ukrep |
|------------------------|---|---|
| Število trombocitov | Pred začetkom zdravljenja, 4 tedne po začetku zdravljenja in zatem skladno z rutinsko obravnavo bolnikov. | Če je število trombocitov $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, je treba zdravljenje ukiniti. |
| Limfociti | | Če je vrednost ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, je treba zdravljenje začasno prekiniti in ga je mogoče ponovno začeti, ko je vrednost ALC znova nad to vrednostjo. |

Okrajšava: ALC = absolutno število limfocitov (absolute lymphocyte count)

Začetek zdravljenja

Zdravljenja z ritlecitinibom se ne sme začeti pri bolnikih z absolutnim številom limfocitov (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ali številom trombocitov $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (glejte poglavje 4.4).

Začasna prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja

Če se pri bolniku pojavi resna okužba ali oportunistična okužba, je treba zdravljenje z ritlecitinibom začasno prekiniti, dokler okužba ni pod nadzorom (glejte poglavje 4.4).

Za obvladovanje nenormalnih hematoloških vrednosti bo morda potrebna začasna prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja, kot je opisano v preglednici 1.

Kadar je potrebna začasna prekinitvev zdravljenja, je tveganje za znatno izgubo las na ponovno preraščenem lasišču po začasni prekinitvi zdravljenja, ki traja manj kot 6 tednov, majhno.

Izpuščeni odmerki

Če bolniki izpustijo odmerek, jim je treba svetovati, naj odmerek vzamejo čim prej, razen če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur; v tem primeru bolnik ne sme vzeti izpuščenega odmerka. Zatem je treba odmerjanje nadaljevati po rednem urniku.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Ritlecitiniba niso preučevali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo (ESRD – end-stage renal disease) ali bolnikih s presajenimi ledvicami, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Ritlecitinib je kontraindiciran pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so omejeni.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih, starih od 12 do < 18 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Varnost in učinkovitost zdravila Litfulo pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Litfulo je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno drobiti, razpoloviti ali žvečiti, saj teh načinov jemanja v kliničnih preskušanjih niso preučevali.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna resna okužba, vključno s tuberkulozo (TB) (glejte poglavje 4.4).
- Huda okvara jeter (glejte poglavje 4.2).
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Resne okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli ritlecitinib, so poročali o resnih okužbah. Najpogostejše resne okužbe so bile apendicitis, okužba z virusom COVID-19 (vključno s pljučnico) in sepsa. Zdravljenja z ritlecitinibom se ne sme uvesti pri bolnikih z aktivno, resno okužbo (glejte poglavje 4.3).

Tveganja in koristi zdravljenja je treba pretehtati pri bolnikih:

- s kronično ali ponavljajočo se okužbo;
- ki so bili izpostavljeni tuberkulozi (TB);
- z resno ali oportunistično okužbo v anamnezi;
- ki so bivali na območjih z endemično TB ali mikozami ali so tja potovali;
- z osnovnimi boleznimi, zaradi katerih so lahko dovzetni za okužbo.

Bolnike je treba med zdravljenjem z ritlecitinibom in po njem skrbno spremljati glede pojava znakov in simptomov okužbe. Če se pri bolniku pojavi resna ali oportunistična okužba, je treba zdravljenje začasno prekiniti. Pri bolniku, pri katerem se med zdravljenjem z ritlecitinibom pojavi nova okužba, je treba opraviti takojšnje in celovite diagnostične preiskave, primerne za imunsko oslabiljenega bolnika, ter uvesti ustrezno antibiotično zdravljenje in bolnika skrbno spremljati. Če zdravljenje z ritlecitinibom začasno prekinemo, ga lahko nadaljujemo, ko je okužba pod nadzorom.

Ker je pri starejših bolnikih in populaciji s sladkorno boleznijo incidenca okužb na splošno večja, je pri zdravljenju starejših bolnikov in bolnikov s sladkorno boleznijo potrebna previdnost, posebno pozornost pa je treba nameniti pojavi okužb.

Tuberkuloza

Bolniki morajo pred začetkom zdravljenja z ritlecitinibom opraviti presejalni test za TB. Ritlecitiniba se ne sme dajati bolnikom z aktivno TB (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z novo diagnosticirano latentno TB ali predhodno nezdravljeno latentno TB je treba pred uvedbo zdravljenja z ritlecitinibom začeti z zdravljenjem tuberkuloze. Pri bolnikih z velikim tveganjem za TB je treba pred uvedbo zdravljenja z ritlecitinibom kljub morebitnemu negativnemu rezultatu testa za latentno TB razmisliti o zdravljenju tuberkuloze, prav tako pa je pri bolnikih z velikim tveganjem za TB treba razmisliti o presejalnem testu med zdravljenjem z ritlecitinibom.

Reaktivacija virusa

Poročali so o reaktivacijah virusov, vključno s primeri reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster) (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku pojavi herpes zoster, lahko razmislite o začasni prekinitvi zdravljenja, dokler epizoda ne izzveni.

Pred začetkom zdravljenja z ritlecitinibom je treba v skladu s kliničnimi smernicami opraviti presejalni test za virusni hepatitis. Bolniki z dokazano okužbo s hepatitisom B ali C so bili izključeni iz študij z ritlecitinibom. Med zdravljenjem z ritlecitinibom je priporočljivo spremljanje reaktivacije virusnega hepatitisa v skladu s kliničnimi smernicami. V primeru znakov reaktivacije se je treba posvetovati s specialistom za jetrne bolezni.

Maligna bolezen (vključno z nemelanomskim kožnim rakom)

Pri bolnikih, ki so prejeli ritlecitinib, so poročali o malignih boleznih, vključno z nemelanomskim kožnim rakom (NMSC – non-melanoma skin cancer).

Ni znano, ali je selektivno zaviranje Janusove kinaze 3 (JAK3) morda povezano z neželenimi učinki zaviranja Janusovih kinaz (JAK), predvsem JAK1 in JAK2. V veliki randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) so pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (RA), starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, pri zdravljenju s tofacitinibom v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci tumorje nekrotizirajočega faktorja (TNF) opazili višjo stopnjo malignih bolezni, zlasti pljučnega raka, limfoma in NMSC.

Klinični podatki za oceno morebitne povezave med izpostavljenostjo ritlecitinibu in pojavom malignih bolezni so omejeni. Ocene dolgoročne varnosti še potekajo. Pred uvedbo ali nadaljevanjem zdravljenja pri bolnikih z znano maligno boleznijo, razen pri tistih z uspešno zdravljenim NMSC ali rakom materničnega vratu, je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja z ritlecitinibom.

Pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za kožnega raka, je priporočljivo redno pregledovanje kože.

Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular event), globoka venska tromboza (GVT) in pljučna embolija (PE)

Pri bolnikih, ki so prejeli ritlecitinib, so poročali o primerih venskih in arterijskih trombembolij, vključno z MACE.

Ni znano, ali je selektivno zaviranje JAK3 morda povezano z neželenimi učinki zaviranja JAK, predvsem JAK1 in JAK2. V veliki randomizirani, z učinkovino nadzorovani študiji s tofacitinibom (drugim zaviralcem JAK) so pri bolnikih z RA, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, pri zdravljenju s tofacitinibom v primerjavi z zdravljenjem z zaviralci TNF opazili višjo stopnjo MACE, opredeljenih kot srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida, ter višjo stopnjo od odmerka odvisne venske trombembolije, vključno z GVT in PE.

Ocene dolgoročne varnosti ritlecitiniba še potekajo. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za trombembolijo je treba ritlecitinib uporabljati previdno. Pri bolnikih s sumom na trombembolični dogodek je priporočljiva ukinitve zdravljenja z ritlecitinibom in takojšnja ponovna ocena. Pri bolnikih je treba pred uvedbo zdravljenja z ritlecitinibom pretehtati tveganja in koristi zdravljenja s tem zdravilom.

Nevrološki dogodki

V študijah kronične toksičnosti pri psih pasme beagle so opazili z ritlecitinibom povezano distrofijo aksonov (glejte poglavje 5.3). V primeru pojava nepojasnjenih nevroloških simptomov je treba zdravljenje z ritlecitinibom ukiniti.

Hematološke nepravilnosti

Zdravljenje z ritlecitinibom je bilo povezano z zmanjšanjem števila limfocitov in trombocitov (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z ritlecitinibom je treba opraviti preiskave vrednosti ALC in števila trombocitov. Zdravljenja z ritlecitinibom se ne sme uvesti pri bolnikih z $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ ali številom trombocitov $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Po uvedbi zdravljenja z ritlecitinibom je glede na nenormalne vrednosti ALC in število trombocitov priporočljiva začasna prekinitvev ali ukinitvev zdravljenja (glejte poglavje 4.2). Preiskave vrednosti ALC in števila trombocitov so priporočljive 4 tedne po uvedbi zdravljenja z ritlecitinibom in zatem skladno z rutinsko obravnavo bolnika.

Cepljenja

Podatkov o odzivu na cepljenje pri bolnikih, ki prejemajo ritlecitinib, ni na voljo. Med zdravljenjem z ritlecitinibom ali tik pred zdravljenjem se je treba izogibati uporabi živih oslavljenih cepiv. Pred uvedbo zdravljenja z ritlecitinibom je priporočljivo, da bolniki opravijo vsa potrebna cepljenja, vključno s profilaktičnimi cepljenji proti herpesu zosteru, skladno z veljavnimi smernicami za cepljenje.

Starejši

Podatki pri bolnikih, starih ≥ 65 let, so omejeni. Kaže, da je pri bolnikih, starih ≥ 65 let, starost dejavnik tveganja za nižjo vrednost ALC.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva drugih zdravil na farmakokinetiko ritlecitiniba

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 200 mg itrakonazola, močnega zaviralca CYP3A, je povečala površino pod krivuljo (AUC_{inf} – area under curve) ritlecitiniba za približno 15 %. To ne velja za klinično pomembno, zato prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi ritlecitiniba in zaviralcev CYP3A ni potrebno.

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 600 mg rifampicina, močnega induktorja encimov CYP, je zmanjšala AUC_{inf} ritlecitiniba za približno 44 %. To ne velja za klinično pomembno, zato prilagajanje odmerka pri sočasni uporabi ritlecitiniba in induktorjev encimov CYP ni potrebno.

Možnost vpliva ritlecitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

Večkratni odmerki ritlecitiniba 200 mg enkrat na dan so povečali AUC_{inf} in C_{max} midazolama, substrata CYP3A4, za približno 2,7-krat oziroma 1,8-krat. Ritlecitinib je zmeren zaviralec CYP3A; pri sočasni uporabi ritlecitiniba in substratov CYP3A (npr. kinidin, ciklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, pimoziid) je potrebna previdnost, saj zmerne spremembe koncentracije lahko privedejo do resnih neželenih učinkov. Razmisliti je treba o priporočilih za prilagoditev odmerka substrata CYP3A (npr. kolhicin, everolimus, takrolimus, sirolimus).

Večkratni odmerki ritlecitiniba 200 mg enkrat na dan so povečali AUC_{inf} in C_{max} kofeina, substrata CYP1A2, za približno 2,7-krat oziroma 1,1-krat. Ritlecitinib je zmeren zaviralec CYP1A2; pri sočasni uporabi ritlecitiniba in drugih substratov CYP1A2 (npr. tizanidin) je potrebna previdnost, saj zmerne spremembe koncentracije lahko privedejo do resnih neželenih učinkov. Razmisliti je treba o priporočilih za prilagoditev odmerka substrata CYP1A2 (npr. teofilin, pirfenidon).

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 400 mg ritlecitiniba je povečala AUC_{inf} sumatriptana (substrata prenašalca organskih kationov [OCT – organic cation transporter]1) za približno 1,3- do 1,5-krat v primerjavi s samostojno danim odmerkom sumatriptana. Povečanje izpostavljenosti sumatriptanu ne velja za klinično pomembno. Pri sočasni uporabi ritlecitiniba in substratov OCT1 je potrebna previdnost, saj majhne spremembe koncentracije lahko privedejo do resnih neželenih učinkov.

Ritlecitinib ni povzročil klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti peroralnim kontraceptivom (npr. etinilestradiol ali levonorgestrel), substratom CYP2B6 (npr. efavirenz), substratom CYP2C (npr. tolbutamid) ali substratom prenašalca organskih anionov (OAT – organic anion transporter) P1B1, beljakovine odpornosti pri raku dojke (BCRP – breast cancer resistant protein) in OAT3 (npr. rosuvastatin).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ritlecitiniba ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila Litfulo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi ritlecitiniba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ritlecitinib v velikih odmerkih je bil teratogen pri podganah in kuncih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Litfulo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se ritlecitinib izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Litfulo je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Vpliva ritlecitiniba na plodnost pri ljudeh niso ocenili. Pri klinično pomembnih izpostavljenostih ni bilo vpliva na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Litfulo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so diareja (9,2 %), akne (6,2 %), okužbe zgornjih dihal (6,2 %), urtikarija (4,6 %), izpuščaj (3,8 %), folikulitis (3,1 %) in omotica (2,3 %).

Preglednica neželenih učinkov

V s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z alopecijo areata so z ritlecitinibom zdravili skupno 1.630 bolnikov, kar predstavlja izpostavljenost 2.303 bolnikov-let. Tri s placebom nadzorovane študije

so združili (130 udeležencev na odmerku 50 mg na dan in 213 udeležencev na placebo) za oceno varnosti ritlecitiniba v primerjavi s placebo v obdobju do 24 tednov po uvedbi zdravljenja.

V preglednici 2 so navedeni vsi neželeni učinki, ki so jih opažali v s placebo nadzorovanih študijah pri bolnikih z alopecijo areato, razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti skladno z naslednjimi kategorijami: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2. Neželeni učinki

| Organski sistem | Pogosti | Občasni |
|-----------------------------------|---|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | herpes zoster folikulitis okužbe zgornjih dihal | |
| Bolezni živčevja | omotica | |
| Bolezni prebavil | diareja | |
| Bolezni kože in podkožja | akne urtikarija izpuščaj | |
| Preiskave | zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi | zmanjšanje števila trombocitov zmanjšanje števila limfocitov zvečanje vrednosti alanin-aminotransferaze > 3 × ZMN ^a zvečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze > 3 × ZMN ^a |

a. Vključuje spremembe, ki so jih zaznali med laboratorijskim spremljanjem. ZMN – zgornja meja normale

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V s placebo nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, so o okužbah na splošno poročali pri 31 % bolnikov (80,35 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili s placebo, in 33 % bolnikov (74,53 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili z ritlecitinibom 50 mg. V študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, so o okužbah na splošno poročali pri 51 % bolnikov (89,32 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim.

Med vsemi bolniki, ki so se zdravili z ritlecitinibom, so v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom, o okužbah na splošno poročali pri 45,4 % bolnikov (50,02 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. Večina okužb je bila blagih ali zmernih.

V s placebo nadzorovanih študijah je bil odstotek bolnikov, pri katerih so poročali o herpesu zostru, z okužbo povezanem neželenem učinku, 1,5 % v skupini z ritlecitinibom 50 mg in 0 v skupini s placebo. Noben primer herpesa zostra ni bil resen: pri 1 bolniku, ki je prejel ritlecitinib 200/50 mg (200 mg enkrat na dan v obdobju 4 tedne in nato 50 mg enkrat na dan), se je pojavila okužba z virusom varicella zoster, ki je ustrezala merilom oportunistične okužbe (multidermatomalni herpes zoster). V študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, so o herpesu zostru poročali pri 2,3 % bolnikov (2,61 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. Med vsemi bolniki, ki so se zdravili z ritlecitinibom, je bila v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom, stopnja herpesa zostra pri bolnikih, ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim, 1,10 na 100 bolnikov-let.

V s placebo nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, pri bolnikih, ki so se zdravili s placebo ali ritlecitinibom 50 mg, niso poročali o resnih okužbah. Delež in stopnja resnih okužb pri bolnikih, ki so se zdravili z ritlecitinibom 200/50 mg, sta bila 0,9 % (2,66 na 100 bolnikov-let). V

študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, so o resnih okužbah poročali pri 0,8 % bolnikov (0,86 na 100 bolnikov-let), ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. Med vsemi bolniki, ki so se zdravili z ritlecitinibom, sta delež in stopnja resnih okužb v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom, pri odmerku ritlecitiniba 50 mg ali večjim znašala 0,8 % (0,59 na 100 bolnikov-let).

Oportunistične okužbe

O oportunističnih okužbah z multidermatomalnim herpesom zostrom so poročali pri 1 bolniku (0,50 na 100 bolnikov-let), ki se je zdravil z ritlecitinibom 200/50 mg v s placebom nadzorovanih študijah, pri nobenem bolniku v študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, in pri 2 bolnikih (0,09 na 100 bolnikov-let), ki sta se zdravila z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim, v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom. Primeri oportunističnega herpesa zostra so bili blagi ali zmerni.

Zmanjšano število limfocitov

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, in študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, je bilo zdravljenje z ritlecitinibom povezano z zmanjšanjem števila limfocitov. Največji učinek na limfocite so opazili v 4 tednih, nato pa je znižana raven limfocitov z nadaljnjim zdravljenjem ostala nespremenjena. Med vsemi bolniki, ki so se zdravili z ritlecitinibom, so v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom, potrdili vrednosti $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ pri 2 udeležencih (< 0,1 %), ki sta se zdravila z ritlecitinibom 50 mg.

Zmanjšano število trombocitov

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, in študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, je bilo zdravljenje z ritlecitinibom povezano z zmanjšanjem števila trombocitov. Največji učinek na trombocite so opazili v 4 tednih, nato pa je znižana raven trombocitov z nadaljnjim zdravljenjem ostala nespremenjena. Med vsemi bolniki, ki so se zdravili z ritlecitinibom, so v združeni analizi varnosti, vključno z dolgotrajno študijo in študijo pri bolnikih z vitiligom, potrdili število trombocitov $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ pri 1 udeležencu (< 0,1 %), ki se je zdravil z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim.

Zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze (CK)

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, so o primerih zvečanih vrednosti CK v krvi poročali pri 2 bolnikih (1,5 %), ki sta se zdravila z ritlecitinibom 50 mg. V študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, so o primerih zvečanih vrednosti CK poročali pri 3,8 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. O zvečanih vrednostih CK > 5-kratnik ZMN so poročali pri 2 (0,9 %) bolnikih, ki sta se zdravila s placebom, in pri 5 (3,9 %) bolnikih, ki so se zdravili z ritlecitinibom 50 mg. V študiji AA-I, ki je trajala do 48 tednov, so o primerih zvečanih vrednosti CK > 5-kratnik ZMN poročali pri 6,6 % bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. Večina zvečanij je bila prehodnih in nobeno ni privedlo do ukinitve zdravljenja.

Zvečanje vrednosti transaminaz

V s placebom nadzorovanih študijah, ki so trajale do 24 tednov, so o primerih zvečanih vrednosti ALT in AST (> 3 × ZMN) poročali pri 3 bolnikih (0,9 %) oziroma 2 bolnikih (0,6 %), ki so se zdravili z odmerkom ritlecitiniba 50 mg ali večjim. Večina zvečanij je bila prehodnih in nobeno ni privedlo do ukinitve zdravljenja.

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovane študije pri bolnikih z alopecijo areata so vključili skupno 181 mladostnikov (starih od 12 do < 18 let).

Varnostni profil, ki so ga opazili pri mladostnikih, je bil podoben tistemu pri odrasli populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ritlecitinib so v s placebom nadzorovanih študijah dajali v enkratnem peroralnem odmerku do 800 mg in večkratnih peroralnih odmerkih 400 mg na dan v obdobju 14 dni. Ugotovili niso nobenih posebnih toksičnih učinkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo spremljanje bolnika glede znakov in simptomov neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Posebnega antidota za preveliko odmerjanje ritlecitiniba ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno.

Farmakokinetični podatki do vključno enkratnega peroralnega odmerka 800 mg pri zdravih odraslih prostovoljcih kažejo, da se več kot 90 % uporabljenega odmerka izloči v 48 urah.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci Janusove kinaze (JAK), oznaka ATC: L04AF08

Mehanizem delovanja

Ritlecitinib ireverzibilno in selektivno zavira Janusovo kinazo (JAK) 3 in družino tirozin-kinaz, ki se izražajo pri hepatocelularnem karcinomu (TEC – tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma), tako da zavira vezavno mesto za adenozin-trifosfat (ATP – adenosine triphosphate). V celici ritlecitinib specifično zavira signaliziranje citokinov, ki imajo skupno verigo γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 in IL-21), preko od JAK3 odvisnih receptorjev s skupno verigo γ . Ritlecitinib poleg tega zavira družino kinaz TEC, kar privede do zmanjšane citolitične aktivnosti celic NK in celic T CD8+.

Signalni poti, ki ju posredujeta JAK3 in družina TEC, sta obe vključeni v patogenezo alopecije areate, čeprav celotna patofiziologija še ni pojasnjena.

Farmakodinamični učinki

Podskupine limfocitov

Pri bolnikih z alopecijo areato je bilo zdravljenje z ritlecitinibom povezano z odmerka odvisnimi, zgodnjimi znižanji absolutnih ravni limfocitov, limfocitov T (CD3) in podskupin limfocitov T (CD4 in CD8). Po začetnem znižanju so se ravni delno zvišale in so nato ostale nespremenjene do 48 tednov. V nobeni skupini zdravljenja niso opazili spremembe ravni limfocitov B (CD19). Pojavilo se je od odmerka odvisno zgodnje zmanjšanje števila celic NK (CD16/56), ki je ostalo stabilno na nižji ravni do 48. tedna.

Imunoglobulini

Pri bolnikih z alopecijo areato zdravljenje z ritlecitinibom ni bilo povezano s klinično pomembnimi spremembami vrednosti imunoglobulinov (Ig)G, IgM ali IgA v obdobju do 48. tedna, kar kaže na odsotnost sistemske humoralne imunosupresije.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost ritlecitiniba so ocenjevali v ključni randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji (študija AA-I) pri bolnikih z alopecijo areato, starih 12 let in več, z izgubo las na ≥ 50 % lasišča, vključno z alopecijo totalis in alopecijo universalis. V tej študiji so ocenjevali tudi

povezavo med odmerkom ritlecitiniba in odzivom nanj. Obdobje zdravljenja v študiji je bilo sestavljeno iz s placebom nadzorovanega 24-tedenskega obdobja in 24-tedenskega obdobja podaljšanja. V študiji AA-I so skupno ocenjevali 718 bolnikov, ki so jih randomizirali na enega od naslednjih režimov zdravljenja v trajanju 48 tednov: 1) 200 mg enkrat na dan v obdobju 4 tednov in nato 50 mg enkrat na dan v obdobju 44 tednov; 2) 200 mg enkrat na dan v obdobju 4 tednov in nato 30 mg enkrat na dan v obdobju 44 tednov; 3) 50 mg enkrat na dan v obdobju 48 tednov; 4) 30 mg enkrat na dan v obdobju 48 tednov; 5) 10 mg enkrat na dan v obdobju 48 tednov; 6) placebo v obdobju 24 tednov in nato 200 mg enkrat na dan v obdobju 4 tednov in 50 mg enkrat na dan v obdobju 20 tednov; ali 7) placebo v obdobju 24 tednov in nato 50 mg v obdobju 24 tednov.

V tej študiji so kot primarni izid ocenjevali delež preskušancev, ki so v 24. tednu dosegli rezultat na vprašalniku za oceno resnosti alopecije (SALT – Severity of Alopecia Tool) ≤ 10 (90 % ali več lasišča, prekrita z lasmi). Poleg tega so v tej študiji kot ključni sekundarni izid ocenjevali bolnikov splošni vtis o spremembi (PGI-C – Patient's Global Impression of Change) v 24. tednu, kot sekundarna izida pa so ocenjevali tudi rezultat na vprašalniku SALT ≤ 20 (80 % ali več lasišča, prekrita z lasmi) v 24. tednu in izboljšanja ponovne rasti obrvi in/ali trepalnic v 24. tednu.

Izhodiščne značilnosti

V študiji AA-I so ocenjevali bolnike in bolnice, stare 12 let in več. Vsi bolniki so imeli alopecijo areato z izgubo las na ≥ 50 % lasišča (rezultat na vprašalniku SALT ≥ 50), brez znakov ponovne rasti terminalnih las v zadnjih 6 mesecih in s trenutno epizodo izgube las na lasišču v trajanju ≤ 10 let ter brez drugega znanega vzroka za izgubo las (npr. androgena alopecija).

V vseh skupinah zdravljenja je bilo 62,1 % žensk, 68,0 % belcev, 25,9 % Azijcev in 3,8 % temnopoltih oziroma Afroameričanov. Povprečna starost bolnikov je bila 33,7 leta in večina (85,4 %) je bila odraslih (starost ≥ 18 let). Skupno so vključili 105 (14,6 %) bolnikov, starih od 12 do < 18 let, in 20 (2,8 %) bolnikov, starih 65 let in več. Povprečna (SD) izhodiščna absolutna ocena po vprašalniku SALT je bila v vseh skupinah zdravljenja v razponu od 88,3 (16,87) do 93,0 (11,50); pri bolnikih brez alopecije totalis/alopecije universalis ob izhodišču je bil povprečen rezultat na vprašalniku SALT v razponu od 78,3 do 87,0. Ob izhodišču je imela večina bolnikov v vseh skupinah zdravljenja nenormalne obrvi (83,0 %) in trepalnice (74,7 %). Mediano trajanje od diagnoze alopecije areate je bilo 6,9 leta, mediano trajanje trenutne epizode alopecije areate pa 2,5 leta. Stratifikacijo ob randomizaciji so opravili glede na stanje alopecije totalis/alopecije universalis, pri čemer so 46 % bolnikov na podlagi izhodiščnega rezultata na vprašalniku SALT 100 razvrstili med alopecijo totalis/alopecijo universalis.

Klinični odziv

V 24. tednu je odziv po vprašalniku SALT ≤ 10 dosegel pomembno večji delež bolnikov z ritlecitinibom 50 mg v primerjavi s placebom (preglednica 3). Stopnja odziva po vprašalniku SALT ≤ 10 pri ritlecitinibu 50 mg se je do 48. tedna še povečala (slika 1).

V 24. tednu je odziv po vprašalniku o bolnikovem splošnem vtisu o spremembi (PGI-C) dosegel pomembno večji delež bolnikov z ritlecitinibom 50 mg v primerjavi s placebom (preglednica 3), pri čemer so se stopnje odziva do 48. tedna še povečale (slika 1).

V 24. tednu je odziv po vprašalniku SALT ≤ 20 dosegel pomembno večji delež bolnikov z ritlecitinibom 50 mg v primerjavi s placebom (preglednica 3). Stopnja odziva po vprašalniku SALT ≤ 20 se je do 48. tedna še povečala.

V 24. tednu so pri bolnikih z nenormalnimi obrvmi in/ali trepalnicami ob izhodišču, ki so jemali ritlecitinib 50 mg, opazili izboljšanje ponovne rasti obrvi in/ali trepalnic (preglednica 3), pri čemer so v 48. tednu opazili še dodatna izboljšanja.

Učinki zdravljenja v 24. tednu v podskupinah (starost, spol, rasa, regija, telesna masa, trajanje bolezni od diagnoze, trajanje trenutne epizode, predhodno farmakološko zdravljenje) so bili konsistentni z rezultati v celotni študijski populaciji. Učinki zdravljenja v 24. tednu v podskupini z alopecijo totalis/alopecijo universalis so bili manjši v primerjavi s podskupino brez alopecije totalis/alopecije

universalis. Učinki zdravljenja v 24. tednu pri mladostnikih, starih od 12 do manj kot 18 let, so bili konsistentni z rezultati v celotni študijski populaciji.

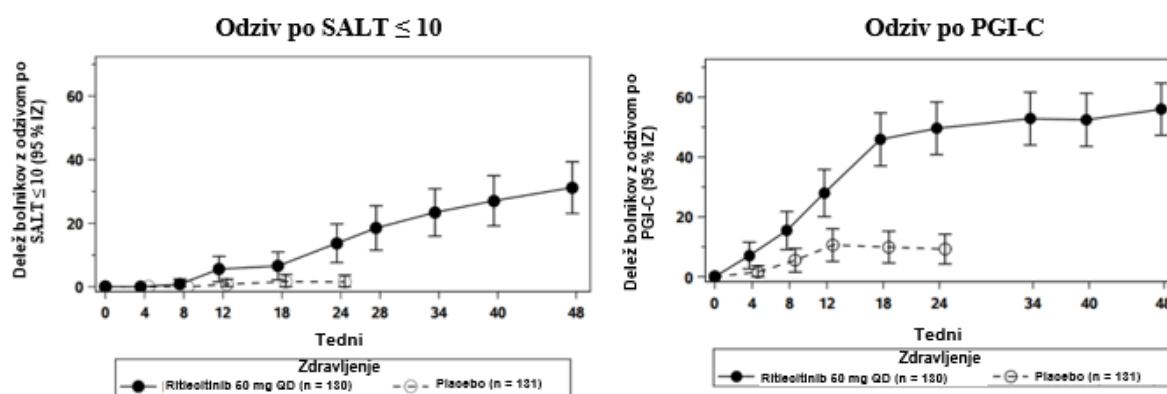
Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti ritlecitiniba v 24. tednu

| Opazovani dogodek | Ritlecitinib 50 mg enkrat na dan (n = 130) % odzivnih bolnikov | Placebo (n = 131) % odzivnih bolnikov | Razlika glede na placebo (95 % IZ) |
|--------------------------------|---|--|------------------------------------|
| Odziv po SALT $\leq 10^{a, b}$ | 13,4 | 1,5 | 11,9 (5,4; 18,3) |
| Odziv po PGI-C ^{b, c} | 49,2 | 9,2 | 40,0 (28,9; 51,1) |
| Odziv po SALT $\leq 20^{d, e}$ | 23,0 | 1,6 | 21,4 (13,4; 29,5) |
| Odziv po EBA ^f | 29,0 | 4,7 | 24,3 (14,8; 34,5) |
| Odziv po ELA ^g | 28,9 | 5,2 | 23,7 (13,6; 34,5) |

Okrajšave: EBA = ocena obrvi (eyebrow assessment); ELA = ocena trepalnic (eyelash assessment); IZ = interval zaupanja; n = skupno število bolnikov; PGI-C = bolnikov splošni vtis o spremembi (Patient's Global Impression of Change); SALT = vprašalnik za oceno resnosti alopecije (Severity of Alopecia Tool)

- Odzivni bolniki z rezultatom na vprašalniku SALT ≤ 10 so bili bolniki z izgubo las na ≤ 10 % lasišča. Rezultati na vprašalniku SALT so v razponu od 0 do 100, pri čemer je 0 = brez izgube las na lasišču in 100 = popolna izguba las na lasišču.
- Statistično pomembno s prilagoditvijo za multiplikativnost.
- Odzivni bolniki po vprašalniku PGI-C so bili bolniki z oceno "zmerno izboljšanje" ali "močno izboljšanje" na podlagi 7-točkovne lestvice v razponu od "močno izboljšanje" do "močno poslabšanje".
- Odzivni bolniki z rezultatom na vprašalniku SALT ≤ 20 so bili bolniki z izgubo las na ≤ 20 % lasišča. Rezultati na vprašalniku SALT so v razponu od 0 do 100, pri čemer je 0 = brez izgube las na lasišču in 100 = popolna izguba las na lasišču.
- Statistično pomembno.
- Odziv po EBA je opredeljen kot izboljšanje za vsaj 2 stopnji od izhodišča ali normalen rezultat EBA na 4-točkovni lestvici pri bolnikih z nenormalnimi obrvmi ob izhodišču.
- Odziv po ELA je opredeljen kot izboljšanje za vsaj 2 stopnji od izhodišča ali normalen rezultat ELA na 4-točkovni lestvici pri bolnikih z nenormalnimi trepalnicami ob izhodišču.

Slika 1. Odziv po SALT ≤ 10 in odziv po PGI-C do 48. tedna



Okrajšave: IZ = interval zaupanja; n = skupno število bolnikov; PGI-C = bolnikov splošni vtis o spremembi (Patient Global Impression of Change); QD = enkrat na dan; SALT = vprašalnik za oceno resnosti alopecije (Severity of Alopecia Tool)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z ritlecitinibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju alopecije areate (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Absolutna peroralna biološka uporabnost ritlecitiniba je približno 64 %. Na podlagi peroralnega in intravenskega dajanja označene učinkovine je relativno izločanje označenih spojin z urinom (peroralno/intravensko) znašalo približno 89 %, kar kaže, da se velik delež absorbira (f_a). Do največjih koncentracij v plazmi pride v 1 uri po večkratnih peroralnih odmerkih. Hrana nima klinično pomembnega vpliva na obseg absorpcije ritlecitiniba, saj je obrok z veliko vsebnostjo maščob zmanjšal C_{max} ritlecitiniba za ~32 % in povečal AUC_{inf} za ~11 %. V s placebom nadzorovanih študijah so ritlecitinib dajali ne glede na obroke (glejte poglavje 4.2).

In vitro je ritlecitinib zaviralec P-glikoproteina (P-gp) in BCRP. Ker se velik delež ritlecitiniba absorbira (f_a), C_{max} in AUC pa se povečujeta sorazmerno z odmerkom (razpon enkratnega odmerka 20–200 mg), ni pričakovati, da bi imela P-gp in BCRP pomemben vpliv na absorpcijo ritlecitiniba.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju je volumen porazdelitve ritlecitiniba približno 74 l. Približno 14 % ritlecitiniba v krvnem obtoku je vezanega na beljakovine v plazmi, predvsem albumin. Razmerje porazdelitve ritlecitiniba med krvjo in plazmo je 1,62. Ritlecitinib je kovalentni zaviralec, ki se dokazano veže na netarčne beljakovine, kot so MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 in UGT1A4, od katerih so nekatere klinično pomembne pri medsebojnem delovanju zdravil (glejte poglavje 4.5).

Biotransformacija

Presnovo ritlecitiniba posreduje več izooblik glutation-S-transferaze (GST: citosolne GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 in mikrosomalne membranske beljakovine, vključene v presnovo eikozanoidov in glutationa [MAPEG]1/2/3) ter encimi CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 in CYP2C9), pri čemer nobena pot izločanja ne prispeva več kot 25 %. Zato je malo verjetno, da bi zdravila, ki zavirajo selektivno presnovno pot, vplivala na sistemsko izpostavljenost ritlecitinibu. Malo verjetno je, da bi specifični zaviralci prenašalcev privedli do klinično pomembnih sprememb biološke uporabnosti ritlecitiniba.

V študiji radioaktivno označenega zdravila pri ljudeh je bil ritlecitinib po peroralnem dajanju najbolj prevladujoča vrsta v obtoku (30,4 % radioaktivnosti v obtoku), z glavnim presnovkom M2 v obliki cisteinskega konjugata (16,5 %), ki je farmakološko neaktiven.

Izločanje

Ritlecitinib se izloča v glavnem prek mehanizmov presnovnega očiščanja; približno 4 % odmerka se izloči z urinom v obliki nespremenjene učinkovine. Približno 66 % odmerka radioaktivno označenega ritlecitiniba se izloči z urinom, 20 % pa z blatom. Do stanja dinamičnega ravnovesja zaradi nestacionarne farmakokinetike pride približno do 4. dne po večkratnih peroralnih odmerkih. Kaže, da se farmakokinetična parametra v stanju dinamičnega ravnovesja, AUC_{tau} in C_{max} , povečujeta približno sorazmerno z odmerkom do 200 mg, s povprečnim končnim razpolovnim časom v razponu od 1,3 do 2,3 ure.

Posebne populacije

Telesna masa, spol, genotip, rasa in starost

Telesna masa, spol, genotip GST P1, M1 in T1, rasa in starost niso imeli klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ritlecitinibu.

Mladostniki (od ≥ 12 do < 18 let)

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize pri bolnikih mladostnikih v primerjavi z odraslimi ni bilo klinično pomembne razlike v izpostavljenosti ritlecitinibu.

Pediatrični bolniki (< 12 let)

Farmakokinetike ritlecitiniba pri otrocih, mlajših od 12 let, še niso določili.

Okvara ledvic

Vrednosti AUC_{24} in C_{max} pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocena hitrosti glomerulne filtracije [eGFR – estimated glomerular filtration rate] < 30 ml/min) sta bili približno 55 % oziroma 44 % večji v primerjavi z ustreznimi udeleženci z normalnim delovanjem ledvic. To so potrdili s populacijsko farmakokinetično analizo. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Ritlecitiniba niso preučevali pri bolnikih z blago (eGFR od 60 do < 90 ml/min) ali zmerno (eGFR od 30 do < 60 ml/min) okvaro ledvic. Na podlagi rezultatov, pridobljenih pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, pri teh bolnikih ni pričakovati klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti ritlecitinibu. Za oceno eGFR in razvrstitev stanja delovanja ledvic udeležencev so uporabili enačbo iz študije o prilagoditvi prehrane pri ledvični bolezni (MDRD – Modification of Diet in Renal Disease).

Na podlagi zgoraj navedenega pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Ritlecitiniba niso preučevali pri bolnikih z ESRD ali prejemnikih presajenih ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter je bila vrednost AUC_{24} ritlecitiniba za 18,5 % večja v primerjavi z udeleženci z normalnim delovanjem jeter. Ritlecitiniba niso preučevali pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) okvaro jeter. Na podlagi rezultatov, pridobljenih pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, pri teh bolnikih ni pričakovati klinično pomembnega povečanja izpostavljenosti ritlecitinibu. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.2). Ritlecitiniba niso preučevali pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

V predkliničnih študijah toksičnosti so opazili zmanjšano število limfocitov in zmanjšano limfatično celularnost organov in tkiv imunskega in hematopoetskega sistema, kar so pripisali farmakološkim lastnostim (zaviranje JAK3/TEC) ritlecitiniba.

Kronično dajanje ritlecitiniba psom pasme beagle je privedlo do pojava distrofije aksonov pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila vsaj 7,4-kratnik pričakovane izpostavljenosti pri bolnikih, ki so se zdravili s 50 mg na dan (na podlagi nevezane AUC_{24}). Distrofija aksonov je domnevno povezana z vezavo na netarčne nevronske beljakovine. Ni znano, ali se je distrofija aksonov pri psih pojavila pri manjši sistemski izpostavljenosti. Pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 33-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri bolnikih, ki so se zdravili s 50 mg na dan (na podlagi nevezane AUC_{24}), je bila distrofija aksonov povezana z nevrološko izgubo sluha. Ta opažanja so dokazano izzvenela po prenehanju odmerjanja ritlecitiniba pri psih, vendar tveganja za bolnike, ki prejemajo režim kroničnega odmerjanja, ni mogoče popolnoma izključiti (glejte poglavje 4.4).

Genotoksičnost

Ritlecitinib pri preskusu mutagenosti na bakterijah (Amesov test) ni bil mutagen. Na podlagi rezultatov preskusa mikronukleusov *in vivo* z uporabo kostnega mozga podgan ritlecitinib ni aneugen niti klastogen pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 130-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC.

Kancerogenost

V 6-mesečni študiji pri miših Tg.ras H2, ki so jim dajali ritlecitinib, pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 11-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, niso opazili znakov tumorogenosti. V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so po dajanju ritlecitiniba pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 29-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, opazili večjo incidenco benignih timomov pri samicah podgan in benignih ščitničnih folikularnih adenomov pri samcih podgan. Pri tej izpostavljenosti ritlecitinibu ni mogoče izključiti večje incidence malignih timomov pri samicah podgan. Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 6,3-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, niso opazili z ritlecitinibom povezanih timomov ali ščitničnih folikularnih adenomov.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje in razvoj

Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 55-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, ritlecitinib ni imel vpliva na plodnost samic podgan. Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 55-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, so opazili učinke na plodnost samcev podgan (večja izguba pred ugnездitvijo, ki je privedla do manjšega števila mest ugnездjenja in ustrezno manjše velikosti zaroda pri predhodno nezdravljenih samicah, ki so se parile s samci, ki so prejeli ritlecitinib). Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 14-kratniku MRHD na podlagi nevezane AUC, niso opazili učinkov na plodnost samcev. V študiji plodnosti pri podganah pri nobenem odmerku niso opazili učinkov na spermatogenezo (število spermijev, hitrost nastajanja spermijev, njihova gibljivost in morfologija).

V študiji embriofetalnega razvoja pri brejih podganah je peroralno dajanje ritlecitiniba od 6. do 17. dneva gestacije pri izpostavljenosti, ki je bila večja ali enaka 49-kratniku nevezane AUC pri MRHD, privedlo do skeletnih malformacij in variacij ploda ter manjše telesne mase ploda (glejte poglavje 4.3). Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 16-kratniku nevezane AUC pri MRHD, ni bilo učinkov na embriofetalni razvoj.

V študiji embriofetalnega razvoja pri brejih kuncih je peroralno dajanje ritlecitiniba od 7. do 19. dneva gestacije pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 55-kratniku nevezane AUC pri MRHD, privedlo do manjše povprečne telesne mase ploda in večje incidence visceralnih malformacij, skeletnih malformacij in skeletnih variacij (glejte poglavje 4.3). Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 12-kratniku nevezane AUC pri MRHD, ni bilo učinkov na embriofetalni razvoj.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je peroralno dajanje ritlecitiniba od 6. dneva gestacije do 20. dneva laktacije pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 41-kratniku nevezane AUC pri MRHD, povzročilo škodljiv vpliv na razvoj, ki je vključeval manjše postnatalno preživetje, manjšo telesno maso potomcev ter sekundarne razvojne zastoje (glejte poglavje 4.3). Vzrejene samice v generaciji F1 so imele pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 41-kratniku nevezane AUC pri MRHD, manjše povprečno število rumenih telesc. Pri izpostavljenosti, ki je bila enaka 14-kratniku nevezane AUC pri MRHD, ni bilo učinkov na pre- in postnatalni razvoj.

V študiji toksičnosti pri juvenilnih podganah peroralno dajanje ritlecitiniba od 10. do 60. dneva po kotitvi (primerljivo s starostjo človeka v obdobju od otroštva do mladostništva) ni bilo povezano z učinki na živčevje ali skelet.

Laktacija

Po dajanju ritlecitiniba podganam v laktaciji so bile koncentracije ritlecitiniba v mleku sčasoma višje od koncentracij v plazmi, povprečno razmerje AUC med mlekom in plazmo pa je bilo 2,2 (glejte poglavje 4.3).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina trde kapsule

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
krospovidon
glicerol dibehenat

Ovojnica trde kapsule

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
barvilo briljantno modro FCF (E133)

Tiskarsko črnilo

šelak
propilenglikol
koncentrirana raztopina amonijaka
črni železov oksid (E172)
kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE – high-density polyethylene) s silikagelom kot sušilnim sredstvom in zaporko iz polipropilena, ki vsebuje 28 trdih kapsul.

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC/Al, ki vsebujejo 10 trdih kapsul. Eno pakiranje vsebuje 30 ali 90 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se mora pred prihodom ritlecitiniba na trg v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen povečevanju ozaveščenosti o varnostnih pomislekih glede zdravila, zlasti v zvezi z okužbami (vključno s herpesom zostrom in resnimi okužbami ter oportunističnimi okužbami), trombemboličnimi dogodki, vključno z globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in arterijsko trombozo, MACE, malignimi boleznimi, nevrotoksičnostjo ter embriofetalno toksičnostjo po izpostavljenosti *in utero*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, v katerih bo ritilecitinib na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, ki bodo predvidoma predpisovali, izdajali oziroma uporabljali ritilecitinib, prejeli naslednji izobraževalni paket oziroma imeli dostop do njega:

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- kartico za bolnika.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- informacije za zdravstvene delavce o tem, da seznanijo bolnike s pomenom kartice za bolnika;
- *morebitno tveganje za okužbe (vključno s herpesom zostrom ter resnimi okužbami in oportunističnimi okužbami)*
 - opis, da se zdravila Litfulo ne sme uporabljati pri bolnikih z aktivno, resno okužbo,
 - informacije o tveganju za okužbe med zdravljenjem z zdravilom Litfulo,
 - priporočilo, da se pri predpisovanju ritilecitiniba upošteva dejavniki tveganja za okužbe, vključno s starejšo starostjo in sladkorno boleznijo,
 - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za okužbo s specifičnimi kliničnimi ukrepi (katere laboratorijske parametre je treba upoštevati pri uvedbi zdravljenja z zdravilom Litfulo, presejalni test za TB in virusni hepatitis ter začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Litfulo, če se okužba ne odziva na ustrezno zdravljenje, dokler okužba ni obvladana),
 - informacije o tem, da se je treba med zdravljenjem ali tik pred zdravljenjem izogibati uporabi živih, oslabljenih cepiv, skupaj s primeri živih, oslabljenih cepiv;
- *morebitno tveganje za trombembolične dogodke, vključno s globoko vensko trombozo, pljučno embolijo in arterijsko trombozo*
 - informacije o tem, da so v študijah z zdravilom Litfulo opazili venske in arterijske trombembolične dogodke, vključno s pomembnimi srčno-žilnimi neželenimi dogodki (MACE),
 - podrobnosti o tem, kako zmanjšati morebitno tveganje: zdravilo Litfulo je treba uporabljati previdno pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za tromboembolijo. Pri bolnikih s sumom na trombembolični dogodek sta priporočljiva ukinitve zdravljenja z zdravilom Litfulo in takojšnja ponovna ocena. Pri bolnikih je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Litfulo pretehtati tveganja in koristi zdravljenja;
- *morebitno tveganje za maligno bolezen*
 - informacije o tem, da so v študijah z zdravilom Litfulo opazili maligne bolezni, vključno z nemelanomskim kožnim rakom,
 - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati morebitno tveganje s specifičnimi kliničnimi ukrepi (da je treba pri bolnikih z znano maligno boleznijo pred uvedbo zdravljenja oziroma pri bolnikih, pri katerih se je pojavila maligna bolezen, pred morebitnim nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Litfulo pretehtati tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Litfulo, in da je pri bolnikih, pri katerih obstaja povečano tveganje za kožnega raka, priporočljivo redno pregledovanje kože);
- *morebitno tveganje za nevrotoksičnost*
 - informacije o tem, da so v študijah kronične toksičnosti pri psih pasme beagle opazili z ritilecitinibom povezano distrofijo aksonov pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila vsaj 7,4-kratnik pričakovane izpostavljenosti pri bolnikih, ki so se zdravili s 50 mg na dan. Pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 33-krat večja od pričakovane izpostavljenosti pri bolnikih, ki so se zdravili s 50 mg na dan, je bila distrofija aksonov povezana z nevrološko izgubo sluha. Ta opažanja so bila dokazano reverzibilna po prenehanju odmerjanja ritilecitiniba pri psih, vendar tveganja za bolnike, ki prejemajo režim kroničnega odmerjanja, ni mogoče popolnoma izključiti. Razpoložljivi klinični podatki niso pokazali vpliva na nevrološke ali avdiološke izide,

- podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za nevrotoksičnost; v primeru pojava nepojasnjenih nevroloških simptomov je treba zdravljenje z zdravilom Litfulo ukiniti;
- *morebitno tveganje za embriofetalno toksičnost po izpostavljenosti in utero*
 - informacije o tem, da podatkov o uporabi zdravila Litfulo pri nosečnicah ni oziroma so omejeni,
 - podrobne informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo pri ženskah v rodni dobi na podlagi naslednjega: zdravilo Litfulo je med nosečnostjo kontraindicirano; ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Litfulo in še 1 mesec po prenehanju zdravljenja z njim, bolnicam pa je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca, če menijo, da bi lahko bile noseče, ali potrdijo nosečnost.

Gradivo z informacijami za bolnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- kartico za bolnika.
- **Kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:
 - opis zdravila Litfulo (npr. kaj je in za kaj se uporablja);
 - podatke za stik z zdravnikom, ki je predpisal zdravilo Litfulo;
 - informacije o tem, da mora imeti bolnik kartico za bolnika vedno pri sebi in da jo mora pokazati zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo oskrbo (tj. zdravnikom, ki niso predpisali zdravila Litfulo, zdravstvenim delavcem na urgenci itn.);
 - opis znakov/simptomov okužb, ki jih mora bolnik poznati, da lahko poišče pomoč zdravstvenega delavca:
 - informacije za bolnike in zdravstvene delavce glede tveganja pri uporabi živih cepiv tik pred zdravljenjem z zdravilom Litfulo in med njim, z navedenimi primeri živih cepiv;
 - opomnik glede tveganja za raka. Kar zadeva opomnik o kožnem raku, da obvesti zdravnika, če opazi kakšno novo tvorbo na koži.
 - opis znakov/simptomov tromboemboličnih dogodkov, vključno s krvnimi strdki v venah (globoko vensko trombozo) ali pljučih (pljučno embolijo) in krvnimi strdki v arteriji (arterijsko trombozo), srcu (srčni infarkt), možganih (možganska kap) ali očesu (izrazita izguba vida na enem očesu), ki jih mora bolnik poznati, da lahko nemudoma poišče pomoč zdravstvenega delavca,
 - informacije o tem, da je treba v primeru pojava nepojasnjenih nevroloških simptomov zdravljenje z zdravilom Litfulo ukiniti,
 - informacije o tem, da podatkov o uporabi zdravila Litfulo pri nosečnicah ni oziroma so omejeni,
 - informacije o tem, kako zmanjšati tveganje za izpostavljenost med nosečnostjo pri ženskah v rodni dobi na podlagi naslednjega:
 - zdravilo Litfulo je kontraindicirano med nosečnostjo; ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Litfulo in še 1 mesec po začasni prekinitvi zdravljenja z njim uporabljajo učinkovito kontracepcijo, bolnicam pa je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca, če menijo, da bi lahko bile noseče, ali potrdijo nosečnost.
 - Opomnik glede uporabe kontracepcije, da je zdravilo Litfulo kontraindicirano med nosečnostjo in da naj obvestijo zdravstvenega delavca, če zanosijo med jemanjem zdravila Litfulo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE ZA 50 MG

1. IME ZDRAVILA

Litfulo 50 mg trde kapsule
ritlecitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje ritlecitinibjev tozilat v količini, ki ustreza 50 mg ritlecitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. (Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 trdih kapsul
90 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Trdih kapsul ne smete razpoloviti, drobiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1755/002 30 trdih kapsul
EU/1/23/1755/003 90 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Litfulo 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI ZA 50 MG

1. IME ZDRAVILA

Litfulo 50 mg trde kapsule
ritlecitinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje ritlecitinibijev tozilat v količini, ki ustreza 50 mg ritlecitiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. (Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Trdih kapsul ne smete razpoloviti, drobiti ali žvečiti.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1755/001 28 trdih kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Litfulo 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI ZA 50 MG KAPSULE

1. IME ZDRAVILA

Litfulo 50 mg trde kapsule
ritlecitinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG (kot logotip imetnika dovoljenja za promet z zdravilom)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Litfulo 50 mg trde kapsule ritlecitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o kateremkoli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Poleg tega navodila za uporabo vam bo zdravnik izročil kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni. Kartico za bolnika imejte vedno pri sebi.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Litfulo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Litfulo
3. Kako jemati zdravilo Litfulo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Litfulo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Litfulo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Litfulo vsebuje učinkovino ritlecitinib. Uporabljamo ga za zdravljenje hude alopecije areate pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več. Alopecija areata je bolezen, pri kateri lastni imunski sistem telesa napade lasne mešičke, kar povzroči vnetje, ki privede do izgube las na lasišču ter dlak na obrazu in/ali drugih delih telesa.

Zdravilo Litfulo deluje tako, da zmanjša aktivnost encimov, imenovanih kinaze JAK3 in TEC, ki sodelujejo pri vnetju lasnih mešičkov. S tem zmanjša vnetje, kar privede do ponovne rasti las in dlak pri bolnikih z alopecijo areato.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Litfulo

Ne jemljite zdravila Litfulo

- če ste alergični na ritlecitinib ali katerokoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate potekajočo resno okužbo, vključno s tuberkulozo;
- če imate hude težave z jetri;
- če ste noseči ali dojite (glejte poglavje "Nosečnost, kontracepcija, dojenje in plodnost").

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Litfulo in med njim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate okužbo (možni znaki so lahko vročina, znojenje, mrzlica, bolečine v mišicah, kašelj,

zasoplost, kri v izmečku, zmanjšanje telesne mase, driska, bolečina v želodcu, pekoč občutek pri uriniranju, pogostejše uriniranje kot običajno, huda utrujenost). Zdravilo Litfulo lahko zmanjša sposobnost telesa, da se brani pred okužbami, in tako poslabša obstoječo okužbo ali poveča verjetnost za novo okužbo;

- imate sladkorno bolezen ali ste starejši od 65 let, saj imate lahko povečano tveganje za okužbe;
- imate ali ste imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z nekom, ki je imel tuberkulozo, ali bivate na območju, kjer je tuberkuloza zelo pogosta, oziroma potujete na takšno območje. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Litfulo pri vas opravil test za ugotavljanje tuberkuloze in ga bo morda ponovno opravil med zdravljenjem;
- ste kdaj imeli okužbo s herpesom (kot so norice ali pasovec), saj zdravilo Litfulo lahko omogoči, da se ta ponovno pojavi. Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, saj je to lahko znak pasovca;
- ste kdaj imeli hepatitis B ali hepatitis C. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Litfulo pri vas opravil test za ugotavljanje hepatitisa in ga bo morda ponovno opravil med zdravljenjem;
- imate raka ali ste kdaj imeli raka – ni jasno, ali zdravilo Litfulo poveča tveganje za raka, zato se bo zdravnik z vami pogovoril o tem, ali je zdravljenje s tem zdravilom primerno za vas oziroma ali boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno z rednimi pregledi kože;
- ste imeli krvne strdke v venah nog (globoko vensko trombozo) ali pljučih (pljučno embolijo). Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavi boleča, otekla noga, bolečina v prsnem košu ali zasoplost, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah;
- ste imeli krvne strdke v arteriji v očesu (zapora mrežnice) ali v srcu (srčni infarkt). Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo akutne spremembe vida (zamegljen vid, delna ali popolna izguba vida), bolečina v prsnem košu, zasoplost, saj so te spremembe lahko znak krvnih strdkov v arterijah;
- so vas pred kratkim cepili ali načrtujete cepljenje (imunizacijo) – nekatera cepiva (živa cepiva) namreč med uporabo zdravila Litfulo niso priporočljiva. Pred zdravljenjem z zdravilom Litfulo pri zdravniku preverite, ali imate opravljena vsa cepljenja in ali potrebujete dodatna cepljenja, vključno s cepljenjem proti pasovcu;
- imate med jemanjem zdravila Litfulo nepojasnjene simptome, ki jih povzroča težava z živčevjem. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali je treba zdravljenje ukiniti.

Dodatne preiskave za spremljanje

Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Litfulo in še približno 4 tedne po začetku zdravljenja opravil krvne preiskave, s katerimi bo preveril, ali imate majhno število belih krvnih celic ali majhno število trombocitov, in po potrebi morda prilagodil zdravljenje.

Otroci

To zdravilo ni odobreno za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let, saj varnost in koristi zdravila Litfulo pri tej starostni skupini niso dokazane.

Druga zdravila in zdravilo Litfulo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo.

Zdravniku ali farmacevtu pred začetkom jemanja zdravila Litfulo povejte zlasti, če ste jemali ali boste jemali katero od zdravil za zdravljenje:

- tesnobe ali motenj spanja (npr. midazolam),
- težav s srčnim ritmom (npr. kinidin),
- putike (npr. kolhicin),
- zavrnitve pri presaditvi organa (npr. ciklosporin, everolimus, takrolimus in sirolimus),
- migrene (npr. dihidroergotamin in ergotamin),
- shizofrenije in kronične psihoze (npr. pimozid),
- astme (npr. teofilin),
- mišičnih krčev (npr. tizanidin),

- idiopatske pljučne fibroze (npr. pirfenidon).

Zdravilo Litfulo lahko poveča količino teh zdravil v vaši krvi.

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas ali če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Litfulo posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost, kontracepcija, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Kontracepcija pri ženskah

Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Litfulo in še vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila. Zdravnik vam lahko svetuje glede primernih metod kontracepcije.

Nosečnost

Ne jemljite zdravila Litfulo, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. To zdravilo lahko škoduje dojenčku v obdobju razvoja. Če zanosite ali menite, da ste med zdravljenjem morda zanosili, takoj obvestite zdravnika.

Dojenje

Zdravila Litfulo ne uporabljajte med dojenjem, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko in ali vpliva na dojene otroke. Z zdravnikom se morate odločiti, ali boste dojili ali uporabljali to zdravilo.

Plodnost

Ni znano, ali zdravilo Litfulo zmanjšuje plodnost pri ženskah v rodni dobi ali moških, ki lahko spočnejo otroka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Litfulo nima vpliva ali ima omejen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Litfulo vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Litfulo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 50 mg, ki ga zaužijete enkrat na dan.

Kapsulo morate pogoltniti celo z vodo. Kapsule pred zaužitjem ne smete odpirati, drobiti ali žvečiti, saj to lahko spremeni količino zdravila, ki pride v telo.

Kapsulo lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Litfulo, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Litfulo, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Pri vas se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki so opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Litfulo

- Če izpustite odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite, razen če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 8 ur, preprosto izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek kot običajno, takrat ko je čas zanj.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo kapsulo.

Če ste prenehali jemati zdravilo Litfulo

Zdravila Litfulo ne smete prenehati jemati, ne da bi se o tem posvetovali z zdravnikom.

Če morate za kratek čas (ne več kot 6 tednov) prenehati jemati zdravilo Litfulo, je tveganje za izgubo las na lasišču majhno.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom in poiščite zdravniško pomoč, če se vam pojavijo katerikoli znaki:

- pasovca (herpesa zostra), bolečega kožnega izpuščaja z mehurji in vročino ali brez nje;
- koprivnice (urtikarije), srbečega kožnega izpuščaja.

Drugi neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužbe nosu, grla in sapnika
- driska
- omotica
- akne
- izpuščaj (razen koprivnice in pasovca)
- vnetje (otekanje) lasnih mešičkov, ki lahko srbi ali boli (folikulitis)
- zvišanje ravni encima, imenovanega kreatin-fosfokinaza, kar pokaže krvna preiskava (zvečanje vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- majhno število trombocitov, kar pokaže krvna preiskava (zmanjšano število trombocitov)
- majhno število belih krvnih celic, kar pokaže krvna preiskava (zmanjšano število limfocitov)
- zvišanje ravni jetrnih encimov v krvi (zvečanje vrednosti ALT in AST)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Litfulo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli, platenki ali pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Litfulo

- Učinkovina je ritlecitinib.
Ena trda kapsula vsebuje ritlecitinibjev tozilat v količini, ki ustreza 50 mg ritlecitiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina trde kapsule: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, krospovidon, glicerol dibehenat (glejte poglavje 2 "Zdravilo Litfulo vsebuje laktozo").
Ovojnica trde kapsule: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), barvilo briljantno modro FCF (E133).
Tiskarsko črnilo: šelak, propilenglikol, koncentrirana raztopina amonijaka, črni železov oksid (E172), kalijev hidroksid.

Izgled zdravila Litfulo in vsebina pakiranja

Litfulo 50 mg neprozorne trde kapsule imajo rumeno telo in moder pokrovček ter so približno 16 mm dolge in približno 6 mm široke, s črnima natisnjenima oznakama "RCB 50" na telesu in "Pfizer" na pokrovčku.

50 mg trde kapsule so na voljo v platenkah iz polietilena visoke gostote (HDPE – high-density polyethylene) z zaporko iz polipropilena, ki vsebujejo 28 trdih kapsul, ali v pretisnih omotih iz OPA/Al/PVC/Al, ki vsebujejo 30 ali 90 trdih kapsul. Platenka vsebuje silikagel kot sušilno sredstvo, ki ohranja kapsule suhe. Ne zaužijte sušilnega sredstva silikagela.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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 Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.