

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Litfulo 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller ritlecitinibtosylat motsvarande 50 mg ritlecitinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 21,27 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

Ogenomskinliga hårda kapslar med gul underdel och blå hätta, cirka 16 mm långa och 6 mm breda, märkta med "RCB 50" i svart tryck på underdelen och "Pfizer" i svart tryck på hättan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Litfulo är avsett för behandling av svår alopecia areata hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska sättas in och övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnostisering och behandling av alopecia areata.

Dosering

Rekommenderad dos är 50 mg en gång dagligen.

Behandlingens nytta-riskförhållande ska utvärderas regelbundet utifrån den enskilda patienten.

Utsättning av behandlingen ska övervägas hos patienter som inte visar några tydliga tecken på terapeutisk nytta efter 36 veckor.

Tabell 1. Laboratorietester och vägledning för kontroll

Laboratorietester	Vägledning för kontroll	Åtgärd
Trombocyttal	Före insättning av behandling, 4 veckor efter insättning och därefter enligt rutinmässig patientvård.	Behandlingen ska sättas ut om trombocyttallet är $<50 \times 10^9$ celler/l.
Lymfocyter		Behandlingen ska avbrytas om ALC är $<0,5 \times 10^9$ celler/l och kan återupptas när ALC överstiger detta värde igen.

Förkortning: ALC = absolut lymfocytal

Insättning av behandling

Behandling med ritlecitinib ska inte sättas in hos patienter med ett absolut lymfocytal (ALC) $<0,5 \times 10^9$ celler/l eller ett trombocyttal $<100 \times 10^9$ celler/l (se avsnitt 4.4).

Avbrott eller utsättning av behandling

Om en patient utvecklar en allvarlig infektion eller en opportunistisk infektion ska behandlingen med ritlecitinib avbrytas tills infektionen är under kontroll (se avsnitt 4.4).

Avbrott eller utsättning av behandlingen kan vara nödvändigt för att hantera hematologiska avvikelser såsom beskrivs i tabell 1.

Risken för signifikant förlust av hår som vuxit tillbaka på skalpen är låg efter ett tillfälligt behandlingsavbrott som är kortare än 6 veckor.

Missade doser

Om en dos missas ska patienter uppmanas att ta dosen så snart som möjligt, såvida det inte är mindre än 8 timmar till nästa dos. I detta fall ska patienten inte ta den missade dosen. Därefter ska doseringen återupptas vid den ordinarie schemalagda tiden.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (ESRD) eller hos patienter som genomgått njurtransplantation och rekommenderas därför inte för användning hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Ritlecitinib är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern ≥ 65 år. Det finns begränsade data för patienter i åldern ≥ 65 år.

Pediatrisk population

Ingen dosjustering krävs för ungdomar i åldern 12 till <18 år.

Säkerhet och effekt för Litfulo för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Litfulo ska tas en gång dagligen med eller utan mat.

Kapslarna ska sväljas hela och ska inte krossas, delas eller tuggas eftersom dessa administreringssätt inte har studerats i kliniska studier.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiva allvarliga infektioner, inklusive tuberkulos (se avsnitt 4.4).
- Kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).
- Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Allvarliga infektioner

Allvarliga infektioner har rapporterats hos patienter som får ritlecitinib. De vanligaste allvarliga infektionerna har varit blindtarmsinflammation, covid-19-infektion (inklusive lunginflammation) och sepsis. Behandling med ritlecitinib ska inte påbörjas hos patienter med en aktiv allvarlig infektion (se avsnitt 4.3).

Riskerna och nyttan med behandling ska övervägas för patienter:

- med kronisk eller återkommande infektion
- som har exponerats för tuberkulos
- med anamnes på en allvarlig eller en opportunistisk infektion
- som har bött eller rest i områden med endemisk tuberkulos eller mykos
- med underliggande tillstånd som kan göra dem mottagliga för infektion.

Patienterna ska kontrolleras noggrant avseende utveckling av tecken och symtom på infektion under och efter behandlingen med ritlecitinib. Behandlingen ska avbrytas om patienten utvecklar en allvarlig eller opportunistisk infektion. En patient som utvecklar en ny infektion under behandling med ritlecitinib ska omedelbart genomgå fullständig diagnostisk testning som är lämplig för en patient med nedsatt immunförsvar. Lämplig antimikrobiell behandling ska sättas in och patienten ska kontrolleras noga. Om behandlingen med ritlecitinib avbryts, kan den återupptas när infektionen är under kontroll.

Eftersom incidensen av infektioner generellt är högre hos äldre och bland diabetiker, ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre och diabetiker, med särskild uppmärksamhet på förekomst av infektioner.

Tuberkulos

Patienter ska screenas för tuberkulos innan behandlingen med ritlecitinib sätts in. Ritlecitinib får inte ges till patienter med aktiv tuberkulos (se avsnitt 4.3). Behandling mot tuberkulos ska sättas in innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas hos patienter med en ny diagnos på latent tuberkulos eller tidigare obehandlad latent tuberkulos. Hos patienter med ett negativt test för latent tuberkulos ska behandling mot tuberkulos fortfarande övervägas innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas för patienter som löper hög risk. Screening ska övervägas hos patienter som löper hög risk för tuberkulos under behandling med ritlecitinib.

Virusreaktivering

Virusreaktivering, inklusive fall av reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster), har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar herpes zoster kan ett tillfälligt avbrott av behandlingen

övervägas tills infektionen har gått över.

Screening för viral hepatit ska utföras i enlighet med kliniska riktlinjer innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas. Patienter med tecken på hepatit B- eller C-infektion utesluts från studier med ritlecitinib. Kontroll av reaktivering av viral hepatit enligt kliniska riktlinjer rekommenderas under behandling med ritlecitinib. Om det finns tecken på reaktivering ska en leverspecialist rådfrågas.

Malignitet (inklusive icke-melanom hudcancer)

Maligniteter, inklusive icke-melanom hudcancer (NMSC), har rapporterats hos patienter som får ritlecitinib.

Det är inte känt om selektiv JAK3-hämning kan vara förknippad med biverkningar i form av januskinashämning (JAK-hämning) som framför allt involverar JAK1 och JAK2. I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit (RA) i åldern 50 år och äldre med minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och NMSC, med tofacitinib jämfört med tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare).

Det finns begränsade kliniska data för att utvärdera möjlig association mellan exponering för ritlecitinib och utvecklingen av maligniteter. Utvärdering av långsiktig säkerhet pågår. Riskerna och nyttan med behandling med ritlecitinib ska övervägas innan behandlingen påbörjas eller fortsätts hos patienter med annan känd malignitet än en framgångsrikt behandlad NMSC eller cervixcancer.

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för patienter som löper ökad risk för hudcancer.

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE), djup ventrombos och lungemboli

Händelser med venös och arteriell tromboembolism, inklusive MACE, har rapporterats hos patienter som fått ritlecitinib.

Det är inte känt om selektiv JAK3-hämning kan vara förknippad med biverkningar i form av JAK-hämning som framför allt involverar JAK1 och JAK2. I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos RA-patienter i åldern 50 år och äldre med minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke, och en dosberoende högre frekvens av venös tromboembolism inklusive djup ventrombos och lungemboli observerades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Det pågår utvärdering av den långsiktiga säkerheten med ritlecitinib. Ritlecitinib ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism. Hos patienter med en misstänkt tromboembolisk händelse ska behandlingen med ritlecitinib sättas ut och det rekommenderas att snabbt göra en ny utvärdering. Riskerna och nyttan med behandling med ritlecitinib ska övervägas innan behandlingen sätts in hos patienter.

Neurologiska händelser

Axonal dystrofi kopplad till ritlecitinib har observerats i studier av kronisk toxicitet hos beaglehund (se avsnitt 5.3). Behandling med ritlecitinib ska sättas ut ifall oförklarliga neurologiska symtom inträffar.

Hematologiska avvikelser

Behandling med ritlecitinib har förknippats med ett minskat antal lymfocyter och trombocyter (se avsnitt 4.8). Innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas ska ALC och trombocytantal mätas. Behandling med ritlecitinib ska inte sättas in hos patienter med ALC $<0,5 \times 10^9$ celler/l eller ett trombocytantal $<100 \times 10^9$ celler/l. Efter insättning av behandling med ritlecitinib rekommenderas

uppehåll eller utsättning av behandlingen baserat på avvikande ALC och trombocyttal (se avsnitt 4.2). Kontroll av ALC och trombocyttal rekommenderas 4 veckor efter insättning av behandlingen med ritlecitinib och därefter enligt rutinmässig patientvård.

Vaccinationer

Inga data finns tillgängliga om effekten av vaccination hos patienter som får ritlecitinib. Användning av levande försvagade vacciner ska undvikas under och omedelbart före behandlingen med ritlecitinib. Innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas rekommenderas att patienten är vaccinerad enligt gällande immuniseringsriktlinjer, inklusive profylaktiska vacciner mot herpes zoster.

Äldre

Det finns begränsade data för patienter i åldern ≥ 65 år. Ålder tycks vara en riskfaktor för lägre ALC hos patienter i åldern ≥ 65 år.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka ritlecitinibs farmakokinetik

Samtidig administrering av flera 200 mg-doser itrakonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade arean under kurvan (AUC_{inf}) för ritlecitinib med cirka 15 %. Detta anses inte vara kliniskt signifikant och därför krävs ingen dosjustering när ritlecitinib administreras samtidigt som CYP3A-hämmare.

Samtidig administrering av flera 600 mg-doser rifampicin, en stark inducerare av CYP-enzym, minskade AUC_{inf} för ritlecitinib med cirka 44 %. Detta anses inte vara kliniskt signifikant och därför krävs ingen dosjustering när ritlecitinib administreras samtidigt som inducerare av CYP-enzym.

Ritlecitinibs potential att påverka andra läkemedels farmakokinetik

Flera doser av 200 mg ritlecitinib en gång dagligen ökade AUC_{inf} och C_{max} för midazolam, ett CYP3A4-substrat, cirka 2,7-faldigt respektive 1,8-faldigt. Ritlecitinib är en måttlig hämmare av CYP3A. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av ritlecitinib och CYP3A-substrat (t.ex. kinidin, ciklosporin, dihydroergotamin, ergotamin, pimozid) då måttliga koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar. Dosjustering för CYP3A-substratet (t.ex. kolkicin, everolimus, takrolimus, sirolimus) bör övervägas.

Flera doser av 200 mg ritlecitinib en gång dagligen ökade AUC_{inf} och C_{max} för koffein, ett CYP1A2-substrat, cirka 2,7-faldigt respektive 1,1-faldigt. Ritlecitinib är en måttlig hämmare av CYP1A2. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av ritlecitinib och andra CYP1A2-substrat (t.ex. tizanidin) då måttliga koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar. Dosjustering för CYP1A2-substratet (t.ex. teofyllin, pirfenidon) bör övervägas.

Samtidig administrering av en 400 mg enkeldos ritlecitinib ökade AUC_{inf} för sumatriptan (ett substrat för organisk katjontransportör [OCT]1) cirka 1,3- till 1,5-faldigt jämfört med när enbart sumatriptan ges. Ökningen av sumatriptanexponeringen anses inte vara kliniskt relevant. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av ritlecitinib med OCT1-substrat, när små koncentrationsförändringar kan leda till allvarliga biverkningar.

Ritlecitinib orsakade inga kliniskt signifikanta förändringar av exponeringen för orala preventivmedel (t.ex. etinylestradiol eller levonorgestrel), CYP2B6-substrat (t.ex. efavirenz), CYP2C-substrat (t.ex.

tolbutamid) eller substrat för organisk anjontransportör (OAT)P1B1, bröstcancerresistensprotein (BCRP) och OAT3 (t.ex. rosuvastatin).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Ritlecitinib rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i 1 månad efter den sista dosen av Litfulo.

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användningen av ritlecitinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Ritlecitinib var teratogent hos råtta och kanin vid höga doser (se avsnitt 5.3). Litfulo är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av ritlecitinib i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Litfulo är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Effekten av ritlecitinib på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. Det fanns inga effekter på fertiliteten hos råtta vid kliniskt relevanta exponeringar (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Litfulo har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna är diarré (9,2 %), akne (6,2 %), övre luftvägsinfektioner (6,2 %), urtikaria (4,6 %), utslag (3,8 %), follikulit (3,1 %) och yrsel (2,3 %).

Tabell över biverkningar

Totalt 1 630 patienter behandlades med ritlecitinib som representerade 3 751 patientår av exponering. Tre placebokontrollerade studier integrerades (130 deltagare som fick 50 mg en gång dagligen och 213 deltagare som fick placebo) för att utvärdera säkerheten för ritlecitinib jämfört med placebo i upp till 24 veckor efter insättning av behandlingen.

I tabell 2 anges alla biverkningar som observerats i placebokontrollerade studier av alopecia areata, redovisade enligt klassificering av organsystem och frekvens med användning av följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2. Biverkningar

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Infektioner och infestationer	Herpes zoster Follikulit Övre luftvägsinfektioner	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	
Magtarmkanalen	Diarré	
Hud och subkutan vävnad	Akne Urtikaria Utslag	
Utredningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Minskat trombocytal Minskat lymfocytal Förhöjt alaninaminotransferas $>3 \times \text{ULN}^a$ Förhöjt aspartataminotransferas $>3 \times \text{ULN}^a$

a. Inkluderar förändringar som upptäcks vid laboratoriekontroller.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, rapporterades någon form av infektion hos 31 % av patienterna (80,35 per 100 patientår) som behandlades med placebo och 33 % av patienterna (74,53 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib. I studie AA-I, i upp till 48 veckor, rapporterades någon form av infektion hos 51 % av patienterna (89,32 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos.

Bland alla patienter som behandlades med ritlecitinib i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive den långsiktiga studien och en studie av vitiligo, rapporterades någon form av infektion hos 56,3 % av patienterna (45,3 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos. De flesta infektionerna var lindriga eller måttliga.

I de placebokontrollerade studierna var andelen patienter som rapporterade den infektionsrelaterade biverkningen herpes zoster 1,5 % i gruppen som fick 50 mg ritlecitinib jämfört med 0 i placebogruppen. Ingen herpes zoster-händelse var allvarlig. 1 patient som fick 200/50 mg ritlecitinib (200 mg en gång dagligen i 4 veckor följt av 50 mg en gång dagligen) upplevde en händelse med varicella zoster-virusinfektion som uppfyllde kriterierna för en opportunistisk infektion (multidermatomal herpes zoster). I studie AA-I, i upp till 48 veckor, rapporterade 2,3 % av patienterna herpes zoster (2,61 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos. Bland alla patienter som behandlades med ritlecitinib i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive den långsiktiga studien och en studie av vitiligo, var frekvensen av herpes zoster 1,05 per 100 patientår hos patienter som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos.

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, rapporterades inga allvarliga infektioner hos patienterna som behandlades med placebo eller 50 mg ritlecitinib. Andelen och frekvensen av allvarliga infektioner hos patienter som behandlades med 200/50 mg ritlecitinib var 0,9 % (2,66 per 100 patientår). I studie AA-I, i upp till 48 veckor, rapporterades allvarliga infektioner hos 0,8 % av patienterna (0,86 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos. Bland alla patienter som behandlades med ritlecitinib i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive den långsiktiga studien och en studie av vitiligo, var andelen och frekvensen av allvarliga infektioner med 50 mg ritlecitinib eller högre dos 1,3 % (0,57 per 100 patientår).

Opportunistiska infektioner

Opportunistiska infektioner i form av multidermatomal herpes zoster rapporterades hos 1 patient (0,50 per 100 patientår) som behandlades med 200/50 mg ritlecitinib i de placebokontrollerade studierna, hos ingen patient i studie AA-I, i upp till 48 veckor, och hos 4 patienter (0,12 per 100 patientår) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive

den långsiktiga studien och en studie av vitiligo. Fallen av opportunistisk herpes zoster var lindriga eller måttliga.

Minskat lymfocytal

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, och studie AA-I, i upp till 48 veckor, förknippades behandling med ritlecitinib med en minskning av lymfocyttallet. De största effekterna på lymfocyter observerades inom 4 veckor och därefter förblev lymfocyttallet stabilt på en lägre nivå med fortsatt behandling. Bland alla patienter som behandlades med ritlecitinib i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive den långsiktiga studien och en studie av vitiligo, förekom bekräftad ALC $<0,5 \times 10^9$ celler/l hos 3 deltagare (0,2 %) som behandlades med 50 mg ritlecitinib.

Minskat trombocytal

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, och studie AA-I, i upp till 48 veckor, förknippades behandling med ritlecitinib med en minskning av trombocyttallet. De största effekterna på trombocyter observerades inom 4 veckor och därefter förblev trombocyttallet stabilt på en lägre nivå med fortsatt behandling. Bland alla patienter som behandlades med ritlecitinib i den sammanslagna säkerhetsanalysen, inklusive den långsiktiga studien och en studie om vitiligo, förekom ett bekräftat trombocytal på $<100 \times 10^9$ celler/l hos 2 patienter (0,1 %) som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos.

Förhöjt kreatinfosfokinas-värde (CPK)

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, rapporterades händelser med förhöjt CPK-värde i blodet hos 2 patienter (1,5 %) som behandlades med 50 mg ritlecitinib. I studie AA-I, i upp till 48 veckor, rapporterades händelser med förhöjt CPK-värde i blodet hos 3,8 % av patienterna som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos. Förhöjda CPK-värden $>5 \times$ övre normalgränsen (ULN) rapporterades hos 2 patienter (0,9 %) som behandlades med placebo och 5 patienter (3,9 %) som behandlades med 50 mg ritlecitinib. I studie AA-I, i upp till 48 veckor, rapporterades förhöjda CPK-värden $>5 \times$ ULN hos 6,6 % av patienterna som behandlades med 50 mg ritlecitinib eller högre dos. De flesta ökningarna var övergående och ingen ledde till utsättning.

Förhöjda transaminaser

I de placebokontrollerade studierna, i upp till 24 veckor, rapporterades händelser med förhöjda ALAT- och ASAT-värden ($>3 \times$ ULN) hos 3 patienter (0,9 %) som behandlades med 50 mg ritlecitinib och hos 2 patienter (0,6 %) som behandlades med en högre dos. De flesta ökningarna var övergående och ingen ledde till utsättning.

Pediatrisk population

Totalt 181 ungdomar (12 till <18 år) inkluderades i studier av alopecia areata med ritlecitinib.

Säkerhetsprofilen som observerades hos ungdomar liknade säkerhetsprofilen som observerades hos den vuxna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Ritlecitinib administrerades i placebokontrollerade studier i upp till en oral enkeldos på 800 mg och flera orala doser på 400 mg dagligen i 14 dagar. Inga specifika toxiciteter identifierades.

I händelse av överdosering rekommenderas att patienten kontrolleras avseende tecken och symtom på biverkningar (se avsnitt 4.8). Det finns ingen särskild antidot för överdosering med ritlecitinib. Behandlingen ska vara symtomatisk och understödande.

Farmakokinetiska (PK) data från friska frivilliga vuxna, som fått en oral enkeldos upp till och med 800 mg ritlecitinib, indikerar att mer än 90 % av den administrerade dosen förväntas elimineras inom 48 timmar.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, janusassocierade kinashämmare (JAK-hämmare), ATC-kod: L04AF08

Verkningsmekanism

Ritlecitinib hämmar irreversibelt och selektivt januskinas (JAK) 3 och tyrosinkinaser som uttrycks i hepatocellulärt karcinom (TEC)-familjen genom att blockera bindningsplatsen för adenosintrifosfat (ATP). För celler hämmar ritlecitinib specifikt signaleringen från cytokiner vars receptorer innehåller den gemensamma γ -kedjan (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 och IL-21) via JAK3-beroende receptorer med den gemensamma γ -kedjan. Dessutom hämmar ritlecitinib TEC-kinasfamiljen vilket leder till minskad cytolytisk aktivitet hos NK-celler och CD8⁺ T-celler.

Båda signalvägarna som medieras av JAK3 och TEC-familjen är involverade i patogenesen för alopecia areata, även om den fullständiga patofysiologin ännu inte är klarlagd.

Farmakodynamisk effekt

Lymfocytundergrupper

Hos patienter med alopecia areata förknippades behandling med ritlecitinib med dosberoende tidig minskning av absoluta lymfocytnivåer, T-lymfocyter (CD3) och T-lymfocytundergrupper (CD4 och CD8). Efter den initiala minskningen återställdes nivåerna delvis och förblev stabila upp till 48 veckor. Ingen förändring observerades för B-lymfocyter (CD19) i någon av behandlingsgrupperna. Det fanns en dosberoende tidig minskning av NK-celler (CD16/56) som förblev stabil på den lägre nivån upp till vecka 48.

Immunoglobuliner

Hos patienter med alopecia areata förknippades behandling med ritlecitinib inte med kliniskt meningsfulla förändringar av immunoglobulin (Ig)G, IgM eller IgA upp till vecka 48, vilket tyder på en brist på systemisk humoral immunsuppression.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för ritlecitinib utvärderades i en pivotal, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie (studie AA-I) med alopecia areata-patienter i åldern 12 år och äldre med ≥ 50 % håravfall i skallen, inklusive alopecia totalis och alopecia universalis. Dos-responsen för ritlecitinib utvärderades också i denna studie. Studiens behandlingsperiod bestod av en placebokontrollerad 24-veckorsperiod och en 24-veckors förlängningsperiod. I studie AA-I utvärderades totalt 718 patienter som randomiserades till en av följande behandlingsregimer i 48 veckor: 1) 200 mg en gång dagligen i 4 veckor följt av 50 mg en gång dagligen i 44 veckor, 2) 200 mg en gång dagligen i 4 veckor följt av 30 mg en gång dagligen i 44 veckor, 3) 50 mg en gång dagligen i 48 veckor, 4) 30 mg en gång dagligen i 48 veckor, 5) 10 mg en gång dagligen i 48 veckor, 6) placebo i 24 veckor följt av 200 mg en gång dagligen i 4 veckor och 50 mg en gång dagligen i 20 veckor eller 7) placebo i 24 veckor följt av 50 mg i 24 veckor.

I denna studie utvärderades andelen deltagare som uppnådde en SALT-poäng (Severity of Alopecia Tool, verktyg för att utvärdera svårighetsgraden av alopecia) på ≤ 10 (90 % eller mer hårtäckning av hårbotten) vid vecka 24 som primärt resultat. I studien utvärderades dessutom PGI-C-svar (Patient's

Global Impression of Change, patientens totala bedömning av förändring) vid vecka 24 som huvudsakligt sekundärt resultat. Vidare utvärderades SALT-poäng på ≤ 20 (80 % eller mer hårtäckning av hårbotten) vid vecka 24 och förbättring av återväxt av ögonbryn och/eller ögonfransar vid vecka 24 som sekundära resultat.

Patientkaraktistika vid studiestart (baslinjen)

Manliga och kvinnliga patienter i åldern 12 år och äldre utvärderades i studie AA-I. Alla patienter hade alopecia areata med ≥ 50 % håravfall i skalpen (SALT [Severity of Alopecia Tool]-poäng ≥ 50) utan tecken på återväxt av terminalhår inom de föregående 6 månaderna och med en pågående episod av håravfall i skalpen på ≤ 10 år och ingen annan känd orsak till håravfall (t.ex. androgen alopeci).

Totalt i alla behandlingsgrupper var 62,1 % kvinnor, 68,0 % kaukasier, 25,9 % asiater och 3,8 % hade afrikansk härkomst. Den genomsnittliga åldern för patienterna var 33,7 år och majoriteten (85,4 %) var vuxna (≥ 18 år). Totalt 105 (14,6 %) patienter i åldern 12 till <18 år och 20 (2,8 %) patienter i åldern 65 år och äldre inkluderades. Den genomsnittliga (SD) absoluta SALT-poängen vid baslinjen varierade från 88,3 (16,87) till 93,0 (11,50) för alla behandlingsgrupper. Bland patienterna utan alopecia totalis/alopecia universalis varierade den genomsnittliga SALT-poängen vid baslinjen från 78,3 till 87,0. Majoriteten av patienterna hade signifikant eller fullständigt håravfall av ögonbryn (83,0 %) och ögonfransar (74,7 %) vid baslinjen i alla behandlingsgrupper. Mediantiden sedan alopecia areata-diagnos var 6,9 år och mediantiden för den pågående alopecia areata-episoden var 2,5 år. Randomiseringen stratifierades efter alopecia totalis-/alopecia universalis-status med 46 % av patienterna klassificerade som alopecia totalis/alopecia universalis baserat på en SALT-poäng på 100 vid baslinjen.

Kliniskt svar

En signifikant större andel patienter uppnådde SALT ≤ 10 -svar med 50 mg ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (tabell 3). SALT ≤ 10 -svarsfrekvensen för 50 mg ritlecitinib ökade ytterligare vid vecka 48 (figur 1).

En signifikant större andel patienter uppnådde PGI-C-svar (Patient's Global Impression of Change) med 50 mg ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (tabell 3) med svarsfrekvenser som fortsatte öka till vecka 48 (figur 1).

En signifikant större andel patienter uppnådde SALT ≤ 20 -svar med 50 mg ritlecitinib jämfört med placebo vid vecka 24 (tabell 3). SALT ≤ 20 -svarsfrekvensen ökade ytterligare vid vecka 48.

Förbättring av återväxt av ögonbryn och/eller ögonfransar sågs vid vecka 24 (tabell 3) med 50 mg ritlecitinib bland patienter med signifikant eller fullständigt håravfall av ögonbryn och/eller ögonfransar vid baslinjen, med ytterligare ökning vid vecka 48.

Behandlingseffekt vid vecka 24 i undergrupper (ålder, kön, etnisk tillhörighet, region, vikt, sjukdomslängd sedan diagnos, längd för pågående episod, tidigare farmakologisk behandling) överensstämde med resultaten för den totala studiepopulationen. Behandlingseffekt vid vecka 24 i undergrupperna med alopecia totalis/alopecia universalis var lägre än i undergrupperna med icke-alopecia totalis/icke-alopecia universalis. Behandlingseffekt vid vecka 24 för ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år överensstämde med resultaten för den totala studiepopulationen.

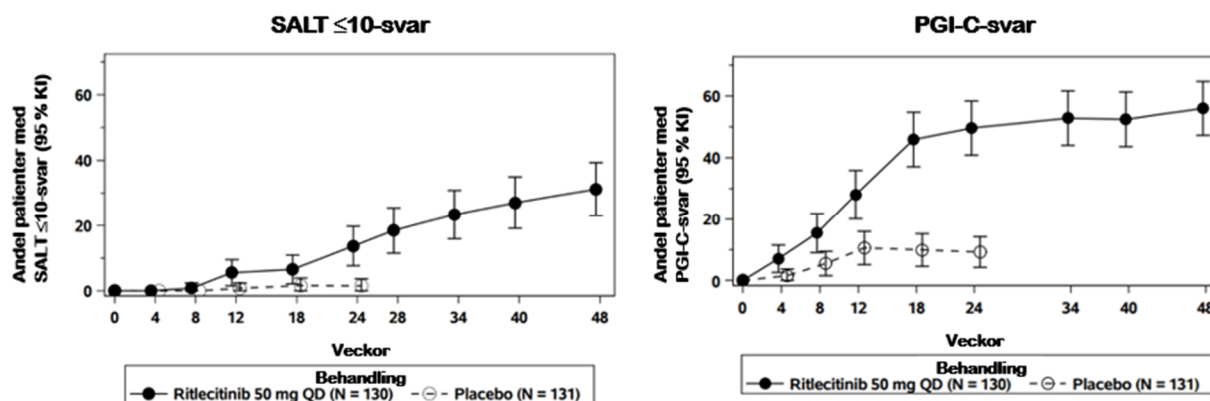
Tabell 3. Effektnresultat för ritlecitinib vid vecka 24

Utfallsmått	Ritlecitinib 50 mg en gång dagligen (N = 130) % med behandlingssvar	Placebo (N = 131) % med behandlingssvar	Skilnad från placebo (95 % KI)
SALT ≤10-svar ^{a,b}	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-svar ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT ≤20-svar ^{d,e}	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-svar ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
ELA-svar ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Förkortningar: EBA = eyebrow assessment (utvärdering av ögonbryn), ELA = eyelash assessment (utvärdering av ögonfransar), KI = konfidensintervall, N = totalt antal patienter, PGI-C = Patient's Global Impression of Change, SALT = Severity of Alopecia Tool

- Patienter med SALT ≤10-svar hade hårfall i skalpen på ≤10 %. SALT-poäng varierar mellan 0 och 100 där 0 = inget hårfall i skalpen och 100 = totalt hårfall i skalpen.
- Statistiskt signifikant med justering för multiplicitet.
- Patienter med PGI-C-svar hade poängen "måttlig förbättring" eller "kraftig förbättring" baserat på en 7-gradig skala från "kraftig förbättring" till "kraftig försämring".
- Patienter med SALT ≤20-svar hade hårfall i skalpen på ≤20 %. SALT-poäng varierar mellan 0 och 100 där 0 = inget hårfall i skalpen och 100 = totalt hårfall i skalpen.
- Statistiskt signifikant.
- EBA-svar definieras som minst en 2-gradig förbättring från baslinjen eller normal EBA-poäng på en 4-gradig skala hos patienter med signifikant eller fullständigt hårfall av ögonbryn vid baslinjen.
- ELA-svar definieras som minst en 2-gradig förbättring från baslinjen eller normal ELA-poäng på en 4-gradig skala hos patienter med signifikant eller fullständigt hårfall av ögonfransar vid baslinjen.

Figur 1. SALT ≤10-svar och PGI-C-svar till och med vecka 48



Förkortningar: KI = konfidensintervall, N = totalt antal patienter, PGI-C = Patient Global Impression of Change, QD = en gång dagligen, SALT = Severity of Alopecia Tool

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ritlecitinib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av alopecia areata (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den absoluta orala biotillgängligheten för ritlecitinib är cirka 64 %. Baserat på oral och intravenös administrering av den märkta aktiva substansen var den relativa andelen (oral/intravenös) märkta komponenter som återfanns i urin cirka 89 %, vilket tyder på att en stor fraktion absorberas (f_a). Maximala plasmakoncentrationer nås inom 1 timme efter flera orala doser. Mat har ingen kliniskt signifikant inverkan på omfattningen av absorptionen av ritlecitinib, eftersom en fettrik måltid minskade C_{max} för ritlecitinib med ~32 % och ökade AUC_{inf} med ~11 %. I placebokontrollerade studier administrerades ritlecitinib utan hänsyn till måltider (se avsnitt 4.2).

In vitro är ritlecitinib ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och BCRP. Eftersom en stor fraktion av ritlecitinib absorberas (f_a) och både C_{max} och AUC ökar dosproportionellt (efter enkeldoser inom intervallet 20–200 mg), förväntas emellertid inte P-gp och BCRP ha någon betydande inverkan på absorptionen av ritlecitinib.

Distribution

Efter intravenös administrering är distributionsvolymen för ritlecitinib cirka 74 l. Cirka 14 % av cirkulerande ritlecitinib är bundet till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Blod/plasma-distributionskvoten för ritlecitinib är 1,62. Ritlecitinib är en kovalent hämmare som har visats binda till ej avsedda proteiner som MAP2K7, DOCK10, albumin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 och UGT1A4, varav vissa kan ha klinisk betydelse för läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

Metabolism

Metabolismen för ritlecitinib medieras av flera isoformer av glutation S-transferas (GST: cytosoliskt GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 och mikrosomala membranassocierade proteiner som är involverade i eikosanoid- och glutationmetabolism [MAPEG]1/2/3) och CYP-enzym (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 och CYP2C9), där ingen enskild clearanceväg bidrar med mer än 25 %. Därför är det osannolikt att läkemedel som hämmar en selektiv metabolismväg påverkar systemiska exponeringar för ritlecitinib. Det är osannolikt att specifika hämmare av transportörer resulterar i kliniskt relevanta förändringar av biotillgängligheten för ritlecitinib.

I en studie med radiomärkning i människa var ritlecitinib den mest prevalenta cirkulerande varianten (30,4 % av cirkulerande radioaktivitet) efter oral administrering, med en betydande cysteinonjugatmetabolit M2 (16,5 %), som är farmakologiskt inaktiv.

Eliminering

Ritlecitinib elimineras primärt genom metabola clearancemekanismer, där cirka 4 % av dosen utsöndras som oförändrad aktiv substans i urin. Ungefär 66 % av en radiomärkt dos ritlecitinib utsöndras i urin och 20 % i feces. Efter flera orala doser nåddes steady-state ungefär dag 4 på grund av icke-stationär PK. PK-parametrarna för AUC_{tau} och C_{max} vid steady-state verkade öka på ett ungefärligt dosproportionellt sätt upp till 200 mg med en genomsnittlig terminal halveringstid som varierade mellan 1,3 och 2,3 timmar.

Särskilda populationer

Kroppsvikt, kön, genotyp, etnisk tillhörighet och ålder

Kroppsvikt, kön, GST P1-, M1- och T1-genotyp, etnisk tillhörighet och ålder hade ingen kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för ritlecitinib.

Ungdomar (≥ 12 till < 18 år)

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys fanns ingen kliniskt relevant skillnad i ritlecitinib-exponering mellan ungdomar och vuxna.

Barn (<12 år)

Farmakokinetiken för ritlecitinib hos barn under 12 år har ännu inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

AUC₂₄ och C_{max} hos patienter kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [eGFR] <30 ml/min) var cirka 55 % respektive 44 % högre, jämfört med matchade deltagare med normal njurfunktion. Detta bekräftades med en populationsfarmakokinetisk analys. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt signifikanta. Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med lätt (eGFR 60 till <90 ml/min) eller måttligt (eGFR 30 till <60 ml/min) nedsatt njurfunktion. Baserat på resultat som erhöles från patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion förväntas emellertid ingen kliniskt signifikant ökning av ritlecitinib-exponeringen hos dessa patienter. eGFR och klassificeringen av njurfunktionsstatus hos deltagarna utfördes med hjälp av ekvationen för modifiering av diet vid njursjukdom (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD).

Baserat på ovanstående överväganden krävs ingen dosjustering för patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion. Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med ESRD eller hos mottagare av njurtransplantat (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion hade en 18,5 % ökning av AUC₂₄ för ritlecitinib jämfört med deltagare med normal leverfunktion. Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion. Baserat på resultat som erhöles från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion förväntas emellertid ingen kliniskt signifikant ökning av ritlecitinib-exponeringen hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

Minskat lymfocytal och minskad lymfoid cellularitet hos organ och vävnader i immunsystemet och hematolymfopoetiska systemet observerades i icke-kliniska toxicitetsstudier och tillskrevs ritlecitinibs farmakologiska egenskaper (JAK3/TEC-hämning).

Kronisk administrering av ritlecitinib till beaglehundar ledde till förekomst av axonal dystrofi vid systemiska exponeringar på minst 7,4 gånger den förväntade exponeringen hos patienter som behandlas med 50 mg per dag (baserat på obunden AUC₂₄). Axonal dystrofi antas vara förknippad med bindningen till ej avsedda neuronala proteiner. Det är inte känt om axonal dystrofi förekom hos hundar vid lägre systemiska exponeringar. Vid en systemisk exponering som var 33 gånger högre än den förväntade exponeringen hos patienter som behandlas med 50 mg per dag (baserat på obunden AUC₂₄) var axonal dystrofi förknippad med neurologisk hörselnedsättning. Även om dessa fynd påvisades vara reversibla efter avbruten dosering med ritlecitinib hos hundar kan en risk för patienter vid en dosregim med kronisk dosering inte helt uteslutas (se avsnitt 4.4).

Gentoxicitet

Ritlecitinib var inte mutagen i den bakteriella mutagenicitetsanalysen (Ames test). Baserat på resultaten från mikrokärntest *in vivo* på benmärg i råtta är ritlecitinib inte aneugent eller klastogent vid exponeringar som är lika med 130 gånger MRHD baserat på obunden AUC.

Karcinogenicitet

Inga tecken på tumörigenicitet observerades hos 6-månaders Tg.rasH2-möss som fick ritlecitinib vid

exponeringar som är lika med 11 gånger MRHD baserat på obunden AUC. I en 2 år lång karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en högre incidens av godartade tymom hos honråttor och godartade follikulära adenom i sköldkörteln hos hanråttor efter administrering av ritlecitinib vid exponeringar motsvarande 29 gånger MRHD baserat på obunden AUC. Vid denna exponering för ritlecitinib kan en högre incidens av maligna tymom i råttor av honkön inte uteslutas. Inga ritlecitinib-relaterade tymom eller follikulära adenom i sköldkörteln observerades vid exponeringar motsvarande 6,3 gånger MRHD baserat på obunden AUC.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Ritlecitinib hade ingen effekt på honråttors fertilitet vid exponeringar motsvarande 55 gånger MRHD baserat på obunden AUC. Effekter på hanråttors fertilitet observerades (högre preimplantationsförlust som resulterade i lägre antal implantationsställen och motsvarande lägre kullstorlek i behandlingsnaiva honor som parades med hanar som fick ritlecitinib) vid exponering motsvarande 55 gånger MRHD baserat på obunden AUC. Ingen effekt på hanråttors fertilitet observerades vid exponeringar motsvarande 14 gånger MRHD baserat på obunden AUC. Ingen effekt på spermatogenes (spermieantal, spermieproduktion, motilitet och morfologi) observerades vid någon dos i fertilitetsstudien med råttor.

I en embryofetal utvecklingsstudie med dräktiga råttor resulterade oral administrering av ritlecitinib från gestationsdag 6 till 17 i missbildningar och variationer i fosterskelett och lägre fosterkroppsvikt vid exponeringar som var större än eller lika med 49 gånger obunden AUC vid MRHD (se avsnitt 4.3). Det fanns inga effekter på embryofetal utveckling vid exponeringar som är lika med 16 gånger obunden AUC vid MRHD.

I en embryofetal utvecklingsstudie med dräktiga kaniner resulterade oral administrering av ritlecitinib från gestationsdag 7 till 19 i lägre genomsnittlig fosterkroppsvikt och högre incidens av visceral missbildningar, skelettmissbildningar och skelettvariationer vid exponeringar motsvarande 55 gånger obunden AUC vid MRHD (se avsnitt 4.3). Det fanns inga effekter på embryofetal utveckling vid exponeringar motsvarande 12 gånger obunden AUC vid MRHD.

I en pre- och postnatal utvecklingsstudie med råttor resulterade oral administrering av ritlecitinib från gestationsdag 6 till och med laktationsdag 20 i utvecklingstoxicitet som innefattade lägre postnatal överlevnad, lägre kroppsvikt hos avkomma och sekundära utvecklingsstörningar vid exponering motsvarande 41 gånger obunden AUC vid MRHD (se avsnitt 4.3). Uppfödda honor i F1-generationen uppvisade lägre genomsnittligt antal corpora lutea vid exponeringar motsvarande 41 gånger obunden AUC vid MRHD. Det fanns inga effekter på pre- och postnatal utveckling vid exponeringar motsvarande 14 gånger obunden AUC vid MRHD.

I en toxicitetsstudie med unga råttor förknippades oral administrering av ritlecitinib från postnatal dag 10 till 60 (jämförbart med spädbarn till ungdom hos människa) inte med effekter på nerv- eller skelettsystemet.

Amning

Efter administrering av ritlecitinib till digivande råttor var koncentrationerna av ritlecitinib i mjölk över tid högre än i plasma, där den genomsnittliga mjölk/plasma-AUC-kvoten fastställdes vara 2,2 (se avsnitt 4.3).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i hård kapsel

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat
Krospovidon
Glyceroldibehenat

Den hårda kapselns hölje

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Briljantblått FCF (E133)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Koncentrerad ammoniaklösning
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med torkmedel av kiselgel och lock av polypropen.
Burken innehåller 28 hårda kapslar.

OPA/Al/PVC/Al-blister som innehåller 10 hårda kapslar.
Varje förpackning innehåller 30 eller 90 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1755/001

EU/1/23/1755/002

EU/1/23/1755/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan ritlecitinib lanseras i var och en av medlemsstaterna måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella läkemedelsmyndigheten om innehåll och format för utbildningsprogrammet, inklusive på vilket sätt kommunikationen sker, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet.

Syftet med utbildningsprogrammet är att öka medvetenheten om säkerhetsfrågor kring läkemedlet, särskilt gällande infektioner (inklusive herpes zoster, allvarliga infektioner och opportunistiska

infektioner), tromboemboliska händelser inklusive djup ventrombos, lungemboli och arteriell trombos, MACE, malignitet, neurotoxicitet samt embryofetal toxicitet efter exponering *in utero*.

Innehavaren av godkännande för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och patienter/vårdare i varje medlemsstat där ritlecitinib marknadsförs som förväntas förskriva, dispensera eller använda ritlecitinib har tillgång till/får följande utbildningspaket:

Läkarens utbildningsmaterial ska innehålla:

- Produktresumé
- Bipacksedel
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Patientkort

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande viktiga delar:

- Formuleringar för hälso- och sjukvårdspersonal som ska informera patienter om vikten av patientkortet.
- *Potentiell risk för infektioner (inklusive herpes zoster och allvarliga eller opportunistiska infektioner)*
 - Beskrivning om att Litfulo inte ska användas hos patienter med en aktiv, allvarlig infektion.
 - Formulering om risken för infektioner under behandling med Litfulo.
 - Formulering om rekommendation att riskfaktorer för infektioner, inklusive äldre ålder och diabetes, ska övervägas vid förskrivning av ritlecitinib.
 - Information om hur man minskar infektionsrisken genom specifika kliniska åtgärder (vilka laboratorieparametrar som ska användas vid behandlingsstart med Litfulo, screening för tuberkulos, screening för virushepatit och tillfälligt uppehåll med Litfulo tills en infektion är under kontroll om infektionen inte svarar på lämplig behandling).
 - Formulering om att användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas under och omedelbart före behandlingen tillsammans med exempel på levande, försvagade vacciner.
- *Potentiell risk för tromboemboliska händelser inklusive djup ventrombos, lungemboli och arteriell trombos*
 - Formulering som beskriver att händelser med venös och arteriell tromboembolism, inklusive MACE, har observerats i studier med Litfulo.
 - Information om hur man minskar den potentiella risken: Litfulo ska användas med försiktighet hos patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism. Hos patienter med en misstänkt tromboembolisk händelse rekommenderas utsättning av Litfulo och omgående ny utvärdering. Riskerna och nyttan med behandlingen ska övervägas innan behandling med Litfulo sätts in hos patienter.
- *Potentiell risk för malignitet*
 - Formulering som beskriver att maligniteter, inklusive icke-melanom hudcancer, har observerats i studier med Litfulo.
 - Information om hur man kan minska den potentiella risken genom specifika kliniska åtgärder (att riskerna och nyttan med Litfulo-behandling ska övervägas innan behandlingen sätts in hos patienter med känd malignitet, eller om man överväger att fortsätta Litfulo-behandlingen hos patienter som utvecklar malignitet, samt att regelbunden hudundersökning rekommenderas för patienter som har ökad risk för hudcancer).
- *Potentiell risk för neurotoxicitet*
 - Formulering som beskriver att ritlecitinib-relaterad axonal dystrofi har observerats i studier av kronisk toxicitet hos beaglehund vid systemiska exponeringar på minst 7,4 gånger den förväntade exponeringen hos patienter som behandlas med 50 mg per dag. Vid en systemisk exponering som var 33 gånger högre än den förväntade exponeringen hos patienter som behandlas med 50 mg per dag var axonal dystrofi förknippad med neurologisk hörselnedsättning. Även om dessa fynd påvisades vara reversibla efter avbruten dosering med ritlecitinib hos hundar kan en risk för patienter vid en dosregim med kronisk dosering inte helt uteslutas. Tillgängliga kliniska data har inte visat på någon effekt på neurologiska eller audiologiska utfall.

- Information om hur man minskar risken för neurotoxicitet, behandlingen med Litfulo ska sättas ut ifall oförklarliga neurologiska symtom inträffar.
- *Potentiell risk för embryo- och fostertoxicitet efter exponering in utero*
 - Formulering som beskriver att det inte finns några data eller begränsade data om användningen av Litfulo hos gravida kvinnor.
 - Information om hur man kan minska risken för exponering under graviditet för kvinnor i fertil ålder, baserat på följande: Litfulo är kontraindicerat under graviditet. Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod både under behandlingen och i 1 månad efter avslutad behandling med Litfulo, och att patienten ska uppmanas att omedelbart informera hälso- och sjukvårdspersonal om hon tror att hon kan vara gravid eller om graviditet har bekräftats.

Patientinformationspaketet ska innehålla:

- Bipacksedel
- Patientkort.
- **Patientkortet** ska innehålla följande viktiga delar:
 - Formulering som beskriver Litfulo (d.v.s. vad det är och vad det används för)
 - Kontaktuppgifter till läkaren som forskrivit Litfulo.
 - Formulering om att patienten alltid ska ha med sig patientkortet och visa det för hälso- och sjukvårdspersonal som är involverade i patientens vård (d.v.s. forskrivare av andra läkemedel än Litfulo, akutläkare, m.fl.).
 - Beskrivning av tecken/symtom på infektioner som patienten måste vara medveten om, så att han/hon kan söka vård hos läkare:
 - Formulering med information till patienter och involverad hälso- och sjukvårdspersonal om risken med levande vacciner om de ges omedelbart före och under behandlingen med Litfulo, samt exempel på levande vacciner.
 - Påminnelse om risken för cancer. Gällande hudcancer, påminnelse om att han/hon ska informera läkare vid upptäckt av ny tillväxt på huden.
 - Beskrivning av tecken/symtom på tromboemboliska händelser inklusive blodproppar i vener (djup ventrombos) eller i lungorna (lungemboli), och blodproppar i en artär (arteriell trombos), i hjärtat (hjärtinfarkt), i hjärnan (stroke) eller i ögat (grav synförlust på ett öga) som patienterna måste vara medvetna om så att de omedelbart kan söka läkarvård.
 - Formulering om att behandling med Litfulo ska sättas ut ifall oförklarliga neurologiska symtom inträffar.
 - Formulering som beskriver att det inte finns några data eller begränsade data om användningen av Litfulo hos gravida kvinnor.
 - Formulering som beskriver hur man minskar risken för exponering under graviditet för kvinnor i fertil ålder baserat på följande:
 - Litfulo är kontraindicerat under graviditet. Kvinnor i fertil ålder ska uppmanas att använda en effektiv preventivmetod både under behandlingen och i 1 månad efter avslutad behandling med Litfulo, och att patienten ska uppmanas att omedelbart informera hälso- och sjukvårdspersonal om hon tror att hon kan vara gravid eller om graviditet har bekräftats.
 - En påminnelse om att använda en preventivmetod, att Litfulo är kontraindicerat under graviditet, och att meddela hälso- och sjukvårdspersonal om hon blir gravid medan hon tar Litfulo.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG TILL BLISTERFÖRPACKNING FÖR 50 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Litfulo 50 mg hårda kapslar
ritlecitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller ritlecitinibtosylat motsvarande 50 mg ritlecitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 hårda kapslar
90 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Får ej delas, krossas eller tuggas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1755/002 30 hårda kapslar
EU/1/23/1755/003 90 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Litfulo 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**BURKETIKETT TILL 50 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Litfulo 50 mg hårda kapslar
ritlecitinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller ritlecitinibtosylat motsvarande 50 mg ritlecitinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Får ej delas, krossas eller tuggas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1755/001 28 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Litfulo 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 50 MG KAPSLAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Litfulo 50 mg hårda kapslar
ritlecitinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Europe MA EEIG (som logotyp för MAH)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Litfulo 50 mg hårda kapslar ritlecitinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

Utöver denna bipacksedel kommer din läkare att ge dig ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som du måste känna till. Ha alltid med dig patientkortet.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Litfulo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Litfulo
3. Hur du tar Litfulo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Litfulo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Litfulo är och vad det används för

Litfulo innehåller den aktiva substansen ritlecitinib. Det används för att behandla svår alopecia areata hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder. Alopecia areata är en sjukdom där kroppens eget immunsystem angriper hårsäckar, vilket orsakar inflammation som leder till håravfall i hårbotten, ansiktet och/eller på andra delar av kroppen.

Litfulo verkar genom att minska aktiviteten hos kinasenzymer (JAK3 och TEC) som är involverade i inflammationen i hårsäcken. Då minskar inflammationen, vilket leder till att håret växer ut igen hos patienter med alopecia areata.

2. Vad du behöver veta innan du tar Litfulo

Ta inte Litfulo

- om du är allergisk mot ritlecitinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en pågående allvarlig infektion, inklusive tuberkulos.
- om du har allvarliga leverproblem.
- om du är gravid eller ammar (se avsnittet "Graviditet, preventivmedel, amning och fertilitet").

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal före och under behandling med Litfulo om du:

- har en infektion (mögliga tecken kan vara feber, svettningar, frossa, muskelsmär, hosta, andfåddhet, blod i slem från de övre luftvägarna, viktminskning, diarré, magsmärtor, svidande känsla när du kissar, att du kissar oftare än vanligt, att du känner dig mycket trött). Litfulo kan

försämra kroppens förmåga att bekämpa infektioner och därmed förvärra en befintlig infektion eller öka sannolikheten att du får en ny infektion.

- om du har diabetes eller är äldre än 65 år. Du kan ha en ökad risk att få infektioner.
- har eller har haft tuberkulos eller har varit i nära kontakt med någon som har tuberkulos, eller om du bor eller reser i områden där tuberkulos är mycket vanligt. Din läkare testar dig för tuberkulos innan du börjar ta Litfulo och kan testa dig igen under behandlingen.
- någon gång har haft en herpes zoster-infektion (exempelvis vattkoppor eller bältros), eftersom Litfulo kan göra att den kommer tillbaka. Tala om för din läkare om du får smärtsamma hudutslag med blåsor, eftersom det kan vara ett tecken på bältros.
- någon gång har haft hepatit B eller hepatit C. Din läkare testar dig för hepatit innan du börjar ta Litfulo och kan testa dig igen under behandlingen.
- har eller har haft cancer – det är inte klart om Litfulo ökar risken för cancer, och din läkare kommer att diskutera med dig om behandling med detta läkemedel är lämplig och om kontroller, bland annat regelbundna hudkontroller, behövs under behandlingen.
- har haft blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) eller lungorna (lungemboli). Tala om för din läkare om du får smärta och svullnad i ett ben, bröstsmärta eller andfåddhet, eftersom det kan vara tecken på blodproppar i venerna.
- har haft blodproppar i en ögonartär (retinal ocklusion) eller hjärtat (hjärtinfarkt). Tala om för din läkare om du får akuta förändringar av synen (dimsyn, partiell eller fullständig synförlust), bröstsmärta eller andfåddhet, eftersom dessa förändringar kan vara tecken på blodproppar i artärer.
- nyligen har vaccinerats eller planerar att vaccinera dig (immunisering) – detta beror på att vissa vacciner (levande vacciner) inte rekommenderas när du använder Litfulo. Fråga din läkare om du är tillräckligt vaccinerad eller om du behöver ytterligare vaccinationer, inklusive vaccination mot bältros, innan du behandlas med Litfulo.
- får oförklarliga symtom som orsakas av ett problem med nervsystemet medan du tar Litfulo. Din läkare kommer att diskutera med dig ifall behandlingen ska avbrytas.

Ytterligare kontrolltester

Din läkare tar blodprover för att kontrollera om du har låga nivåer av vita blodkroppar eller blodplättar (trombocyter) före och ungefär 4 veckor efter att du påbörjar Litfulo-behandlingen och kan ändra din behandling vid behov.

Barn

Detta läkemedel är inte godkänt för användning hos barn under 12 år, eftersom säkerheten och nyttan med Litfulo ännu inte har fastställts i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Litfulo

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

I synnerhet ska du tala med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Litfulo om du tar vissa läkemedel för att behandla

- ångest eller sömnsvärigheter (t.ex. midazolam)
- problem med hjärtrytm (t.ex. kinidin)
- gikt (t.ex. kolkicin)
- bortstötning av transplanterade organ (t.ex. ciklosporin, everolimus, takrolimus och sirolimus)
- migrän (t.ex. dihydroergotamin och ergotamin)
- schizofreni och kronisk psykos (t.ex. pimozid)
- astma (t.ex. teofyllin)
- muskelspasmer (t.ex. tizanidin)
- idiopatisk lungfibros (t.ex. pirfenidon).

Litfulo kan öka mängden av dessa läkemedel i ditt blod.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta Litfulo.

Graviditet, preventivmedel, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Preventivmedel hos kvinnor

Om du är kvinna i fertil ålder ska du använda ett effektivt preventivmedel under behandling med Litfulo och i minst en månad efter den sista dosen. Din läkare kan ge dig råd om lämpliga preventivmetoder.

Graviditet

Använd inte Litfulo om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Detta läkemedel kan skada fostret. Tala omedelbart med din läkare om du blir gravid eller tror att du kan ha blivit gravid under behandlingen.

Amning

Använd inte Litfulo under amning, eftersom det inte är känt om detta läkemedel går över i bröstmjolk eller påverkar barn som ammas. Du och din läkare ska bestämma om du ska amma eller använda detta läkemedel.

Fertilitet

Det är inte känt om Litfulo minskar fertiliteten hos kvinnor eller män i fertil ålder.

Körförmåga och användning av maskiner

Litfulo har ingen eller begränsad effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Litfulo innehåller laktos

Om du har fått veta av läkare att du inte tål vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Litfulo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 50 mg en gång dagligen via munnen.

Kapseln ska sväljas hel med vatten. Du får inte öppna, krossa eller tugga kapseln innan du sväljer den, eftersom det kan förändra hur mycket läkemedel som kommer in i kroppen.

Du kan ta kapseln med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Litfulo

Kontakta läkaren om du har tagit för stor mängd av Litfulo. Du kan få några av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Litfulo

- Om du missar en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det, såvida inte nästa dos ska tas om mindre än 8 timmar.

- Om det är mindre än 8 timmar till nästa dos ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa dos som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel.

Om du slutar att ta Litfulo

Du ska inte sluta ta Litfulo utan att diskutera detta med din läkare.

Om du behöver göra ett kortare uppehåll med Litfulo (högst 6 veckor) är risken för hårförlust i hårbotten låg.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala med din läkare och sök genast läkarvård om du får några tecken på:

- bältros (herpes zoster), ett smärtsamt hudutslag med blåsor och i vissa fall feber
- nässelutslag (urtikaria), ett kliande hudutslag.

Andra biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- infektioner i näsa, hals eller luftstrupe
- diarré
- yrsel
- akne
- utslag (andra typer än nässelutslag och bältros)
- inflammation (svullnad) i hårsäckarna, vilket kan klia eller göra ont (follikulit)
- ökning av ett enzym som heter kreatinfosfokinas, vilket påvisas genom blodprov (förhöjt kreatinfosfokinas i blodet).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal blodplättar, vilket påvisas genom blodprov (minskat antal trombocyter)
- lågt antal vita blodkroppar, vilket påvisas genom blodprov (minskat antal lymfocyter)
- ökning av leverenzymerna i blodet (förhöjt ALAT och ASAT).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Litfulo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen, burken eller blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ritlecitinib.
Varje hård kapsel innehåller ritlecitinibtosylat motsvarande 50 mg ritlecitinib.
- Övriga innehållsämnen är:
Den hårda kapselns innehåll: mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, krospovidon, glyceroldibehenat (se avsnitt 2 "Litfulo innehåller laktos").
Den hårda kapselns hölje: hypromellos (E464), titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), briljantblått FCF (E133).
Tryckbläck: shellack, propylenglykol, koncentrerad ammoniaklösning, svart järnoxid (E172), kaliumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Litfulo 50 mg ogenomskinliga hårda kapslar har en gul underdel och en blå hätta, är cirka 16 mm långa och 6 mm breda, med "RCB 50" i svart tryck på underdelen och "Pfizer" i svart tryck på hättan.

De hårda 50 mg-kapslarna tillhandahålls i plastburkar av högdensitetspolyeten (HDPE) med plastlock av polypropylen som innehåller 28 hårda kapslar eller i blister av OPA/Al/PVC/Al som innehåller 30 eller 90 hårda kapslar.

Burken innehåller kiselgel som torkmedel för att hålla kapslarna torra. Torkmedlet av kiselgel får inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland 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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.