

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Litfulo 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera ritlecetynibu tosyłan w ilości odpowiadającej 50 mg ritlecetynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 21,27 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Nieprzezroczyste kapsułki twarde, z żółtym korpusem i niebieskim wieczkiem, o długości około 16 mm i szerokości około 6 mm, na korpusie których znajduje się nadruk „RCB 50”, a na wieczku nadruk „Pfizer”, w kolorze czarnym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Litfulo jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego i mającą doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu łysienia plackowatego.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę.

Należy indywidualnie i regularnie oceniać stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem.

U pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 36 tygodniach należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego.

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wytyczne dotyczące monitorowania

Parametry laboratoryjne	Wytyczne dotyczące monitorowania	Działanie
Liczba płytek krwi	Przed rozpoczęciem leczenia, 4 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z rutynowym sposobem postępowania z pacjentem	Jeżeli liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać.
Limfocyty		Jeśli ALC wynosi $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, leczenie należy przerwać, po czym można je wznowić, gdy ALC będzie ponownie większa od tej wartości.

Skrót: ALC = bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count*)

Rozpoczęcie leczenia

Leczenia ritlecetynybem nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ALC) wynosi $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ albo liczba płytek krwi wynosi $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (patrz punkt 4.4).

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne, należy przerwać stosowanie ritlecetynybu do czasu ustąpienia objawów zakażenia (patrz punkt 4.4).

Przerwanie lub zaprzestanie leczenia może być konieczne dla opanowania zaburzeń hematologicznych opisanych w tabeli 1.

Jeśli konieczne jest przerwanie leczenia na krócej niż 6 tygodni, ryzyko znacznej utraty włosów odrastających na skórze głowy jest niskie.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki należy zalecić pacjentowi przyjęcie jej tak szybko, jak to możliwe, chyba że do przyjęcia kolejnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następnie przyjmowanie leku należy wznowić o zwykle zaplanowanej porze.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Nie badano stosowania ritlecetynybu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD) ani u pacjentów z przeszczepioną nerką i dlatego nie zaleca się stosowania u nich tego produktu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A według skali Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B według skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Ritlecetynyb jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Litfulo u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Litfulo należy przyjmować raz na dobę, z posiłkiem lub bez posiłku.

Kapsułki należy połykać w całości i nie należy ich kruszyć, dzielić ani żuć, gdyż te sposoby podawania nie były badane w badaniach klinicznych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktywne ciężkie zakażenia, w tym gruźlica (patrz punkt 4.4).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.2).
- Ciąża i karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ritlecetynib powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy odpowiednie alternatywne metody leczenia nie są dostępne u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (takimi jak długotrwałe palenie obecnie lub w przeszłości) w wywiadzie;
- z czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. nowotwór złośliwy występujący obecnie lub w wywiadzie)

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących ritlecetynib zgłaszano ciężkie zakażenia. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie COVID-19 (w tym zapalenie płuc) i posocznica. Nie wolno rozpoczynać leczenia ritlecetynibem u pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem (patrz punkt 4.3).

Ryzyka i korzyści z leczenia należy rozważyć u pacjentów:

- z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem
- którzy byli narażeni na gruźlicę
- z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie
- którzy mieszkali lub podróżowali po obszarach endemicznego występowania gruźlicy lub grzybic, lub
- ze współistniejącymi chorobami, które mogą ich predysponować do zakażenia.

Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów zakażenia w trakcie i po zakończeniu leczenia ritlecetynibem. Leczenie należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Pacjent, u którego rozwinie się nowe zakażenie podczas leczenia ritlecetynibem, powinien zostać poddany szybkim i kompleksowym badaniom diagnostycznym, które przeprowadza się u pacjentów z obniżoną odpornością. Ponadto u pacjenta należy wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe i ściśle go monitorować. Podawanie ritlecetynibu, jeśli je przerwano, można wznowić po ustąpieniu zakażenia.

Ze względu na większą częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku i ogólnie u pacjentów z cukrzycą, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych populacji pacjentów, zwracając szczególną uwagę na występowanie zakażeń. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych ritlecetynib powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (patrz punkt 4.2).

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynibem pacjenci powinni zostać przebadani w kierunku gruźlicy. Ritlecetynibu nie wolno podawać pacjentom z aktywną gruźlicą (patrz punkt 4.3). U pacjentów z nowo rozpoznaną gruźlicą utajoną lub wcześniej nieleczoną gruźlicą utajoną leczenie przeciwgruźlicze należy wdrożyć przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynibem. W przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem testu na gruźlicę utajoną, ale należących do grupy wysokiego ryzyka, przed rozpoczęciem terapii ritlecetynibem w dalszym ciągu należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze. W tej grupie również w trakcie leczenia ritlecetynibem należy rozważyć badanie pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na gruźlicę.

Reaktywacja wirusów

Zgłaszano przypadki reaktywacji wirusów, w tym wirusa opryszczki (np. półpasiec) (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpi półpasiec, można rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia do czasu ustąpienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynibem należy przeprowadzić badania w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Pacjenci z objawami zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badań dotyczących ritlecetynibu. Podczas terapii ritlecetynibem zaleca się monitorowanie pod kątem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Jeśli istnieją dowody na reaktywację, należy skonsultować się z hepatologiem.

Nowotwory złośliwe (w tym nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry)

U pacjentów leczonych ritlecetynibem zgłaszano nowotwory złośliwe, w tym nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (ang. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek – tofacytynib (inny inhibitor JAK) – z udziałem pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w grupie leczonej tofacytynibem obserwowano większy odsetek nowotworów złośliwych, zwłaszcza **raka płuca**, chłoniaka i NMSC, niż w grupie otrzymującej inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF).

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy długotrwale palą obecnie lub palili w przeszłości wyroby tytoniowe lub pacjentów z czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. nowotwór złośliwy występujący obecnie lub w wywiadzie) ritlecetynib powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Wszystkim pacjentom zaleca się okresowe badanie skóry, a zwłaszcza tym z czynnikami ryzyka zachorowania na nowotwór złośliwy skóry.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE)

U pacjentów leczonych ritlecetynibem zgłaszano przypadki MACE.

W dużym randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą aktywny lek – tofacytynib (inny inhibitor JAK) – z udziałem pacjentów chorych na RZS w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, w grupie leczonej tofacytynibem obserwowano większy odsetek MACE, zdefiniowanych jako zgon z przyczyn

sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem niż w grupie otrzymującej inhibitory TNF.

Dlatego też u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, którzy długotrwale palą obecnie lub palili w przeszłości wyroby tytoniowe i pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego ritlecetynib powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. *venous thromboembolism*, VTE)

Zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DTV) i zatorowości płucnej (ang. *pulmonary embolism*, PE) u pacjentów leczonych ritlecetynibem.

W dużym badaniu klinicznym tofacetynibu (innego inhibitora JAK) z randomizacją, prowadzonym z grupą kontrolną poddawaną aktywnemu leczeniu, u pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, obserwowano zależną od dawki większą częstość występowania VTE, w tym DVT i PE w grupie leczonej tofacetynibem niż w grupie otrzymującej inhibitory TNF.

U pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworów złośliwych (patrz również punkt 4.4 „Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe” i „Nowotwory złośliwe”) ritlecetynib powinien być stosowany jedynie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zachorowania na VTE, innymi niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworów złośliwych, ritlecetynib powinien być stosowany ostrożnie. Czynniki ryzyka zachorowania na VTE inne niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworów złośliwych obejmują pacjentów, u których wcześniej występowała VTE, pacjentów, którzy zostali poddani rozległemu zabiegowi chirurgicznemu, unieruchomieniu, stosowali złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, lub mają wrodzone zaburzenia krzepnięcia krwi.

W trakcie leczenia ritlecetynibem pacjenci powinni być okresowo poddawani ponownej ocenie w celu określenia zmian ryzyka zachorowania na VTE.

Należy niezwłocznie poddać ocenie pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE oraz przerwać stosowanie ritlecetynibu u pacjentów z podejrzeniem VTE, niezależnie od przyjmowanej dawki.

Zdarzenia neurologiczne

W badaniach toksyczności przewlekłej u psów rasy beagle obserwowano dystrofię neuroaksonalną związaną ze stosowaniem ritlecetynibu (patrz punkt 5.3). W przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów neurologicznych leczenie ritlecetynibem należy przerwać.

Nieprawidłowości hematologiczne

Leczenie ritlecetynibem wiązało się ze zmniejszeniem liczby limfocytów i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynibem u pacjenta należy wykonać oznaczenie ALC i liczby płytek krwi. Leczenia ritlecetynibem nie należy rozpoczynać u pacjentów z ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ lub liczbą płytek krwi $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Zależnie od nieprawidłowości w ALC i liczbie płytek krwi, po rozpoczęciu leczenia ritlecetynibem zaleca się przerwanie albo zaprzestanie stosowania tego produktu (patrz punkt 4.2). Oznaczanie ALC i liczby płytek krwi zalecane jest po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia ritlecetynibem, a następnie zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania z pacjentem.

Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie u pacjentów leczonych ritlecetynibem. Należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek w trakcie lub bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynibem. Zaleca się, aby przed wdrożeniem ritlecetynibu pacjenci zostali poddani wszystkim obowiązkowym szczepieniom, w tym szczepieniom profilaktycznym przeciwko półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. Wiek okazał się czynnikiem ryzyka obniżenia ALC u pacjentów w wieku ≥ 65 lat.

Ze względu na zwiększone ryzyko występowania MACE, nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń oraz zgonu z dowolnej przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, które zaobserwowano w dużym badaniu tofacetynibu (innego inhibitora JAK) z randomizacją, ritlecetynib powinien być stosowany u tych pacjentów wyłącznie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Laktoza

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Potencjalny wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ritlecetynibu

Jednoczesne stosowanie itrakonazolu, silnego inhibitora CYP3A, w wielokrotnych dawkach wynoszących 200 mg zwiększało pole pod krzywą $(AUC)_{inf}$ ritlecetynibu o około 15%. Nie jest to jednak uważane za istotne klinicznie i w związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawki, gdy ritlecetynib jest stosowany jednocześnie z inhibitorami CYP3A.

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny, silnego induktora enzymów CYP, w wielokrotnych dawkach wynoszących 600 mg zmniejszało AUC_{inf} ritlecetynibu o około 44%. Nie jest to jednak uważane za istotne klinicznie i w związku z tym nie ma konieczności modyfikacji dawki w przypadku stosowania ritlecetynibu jednocześnie z induktorami enzymów CYP.

Potencjalny wpływ ritlecetynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Stosowanie ritlecetynibu w wielokrotnych dawkach wynoszących 200 mg raz na dobę zwiększało AUC_{inf} i C_{max} midazolamu, substratu CYP3A4, odpowiednio około 2,7-krotnie i 1,8-krotnie. Ritlecetynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ritlecetynibu jednocześnie z substratami CYP3A (np. chinidyną, cyklosporyną, dihydroergotaminą, ergotaminą, pimozydem), gdyż umiarkowane zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Należy rozważyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawki substratu CYP3A (np. kolchicyny, ewerolimus, takrolimus, syrolimus).

Stosowanie ritlecetynibu w wielokrotnych dawkach wynoszących 200 mg raz na dobę zwiększało AUC_{inf} i C_{max} kofeiny, substratu CYP1A2, odpowiednio około 2,7-krotnie i 1,1-krotnie. Ritlecetynib jest umiarkowanym inhibitorem CYP1A2. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ritlecetynibu jednocześnie z innymi substratami CYP1A2 (np. tyzandyną), gdyż umiarkowane zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych. Należy rozważyć zalecenia dotyczące modyfikacji dawki substratu CYP1A2 (np. teofiliny, pirfenidonu).

Jednoczesne stosowanie pojedynczej dawki 400 mg ritlecetynibu zwiększało AUC_{inf} sumatryptanu [substratu transportera kationów organicznych (OCT)1] od około 1,3-krotnie do około 1,5-krotnie

w porównaniu z dawką sumatryptanu w monoterapii. Uważa się, że zwiększenie ekspozycji na sumatryptan nie jest istotne klinicznie. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania ritlecetynibu i substratów OCT1, gdyż niewielkie zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.

Ritlecetynib nie powodował istotnych klinicznie zmian w ekspozycji na doustne produkty antykoncepcyjne (np. etynyloestradiol lub lewonorgestrel), substraty CYP2B6 (np. efawirenz), substraty CYP2C (np. tolbutamid), ani substraty transportera anionów organicznych (OAT)P1B1, białko oporności raka piersi i OAT3 (np. rozuwastatyna).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ritlecetynib nie jest zalecany u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Litfulo.

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ritlecetynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ritlecetynib w dużych dawkach miał działanie teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Litfulo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie ritlecetynibu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Litfulo jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Nie oceniano wpływu ritlecetynibu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów przy klinicznie istotnych ekspozycjach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Litfulo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są: biegunka (9,2%), trądzik (6,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (6,2%), pokrzywka (4,6%), wysypka (3,8%), zapalenie mieszków włosowych (3,1%) i zawroty głowy (2,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Łącznie 1630 pacjentów było leczonych ritlecetynibem, co odpowiada 3751 pacjentolatom ekspozycji. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania ritlecetynibu w porównaniu z placebo na okres

do 24 tygodni od rozpoczęcia leczenia połączono trzy badania kliniczne prowadzone z grupą kontrolną otrzymującą placebo (130 uczestników otrzymywało ritlecetynib w dawce 50 mg na dobę, a 213 placebo).

W tabeli 2 wyszczególniono wszystkie działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego, prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy działań niepożądanych o podanej częstości występowania wymieniono je zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Półpasiec Zapalenie mieszków włosowych Zakażenia górnych dróg oddechowych	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Trądzik Pokrzywka Wysypka	
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej $> 3 \times \text{GGN}^a$ Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej $> 3 \times \text{GGN}^a$

a. Obejmuje zmiany wykryte podczas monitorowania laboratoryjnego.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, zakażenia zgłoszono ogółem u 31% pacjentów (80,35 na 100 pacjentolat) otrzymujących placebo i u 33% pacjentów (74,53 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zakażenia zgłoszono ogółem u 51% pacjentów (89,32 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej.

Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecetynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, zakażenia zgłoszono ogółem u 56,3% pacjentów (45,3 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo odsetek pacjentów, u których zgłoszono półpasiec (jako działanie niepożądane zaklasyfikowane do zakażeń), wyniósł 1,5% w grupie leczonej ritlecetynibem w dawce 50 mg oraz 0 w grupie otrzymującej placebo. U żadnego z pacjentów, u których stwierdzono półpasiec, nie miał on ciężkiego nasilenia. U jednego pacjenta leczonego ritlecetynibem w dawce 200/50 mg (200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 50 mg raz na dobę) doszło do zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, które spełniało kryteria zakażenia oportunistycznego (półpasiec obejmujący wiele dermatomów). W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, u 2,3% pacjentów (2,61 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej zgłoszono półpasiec. Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecetynibem

w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, zapadalność na półpasiec wyniosła 1,05 na 100 pacjentolat u pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, nie zgłoszono ciężkich zakażeń ani w grupie pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg, ani w grupie placebo. Odsetek i częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 200/50 mg wyniosły 0,9% (2,66 na 100 pacjentolat). W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, ciężkie zakażenia zgłoszono u 0,8% pacjentów (0,86 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej. Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz dotyczącym bielactwa nabytego, odsetek i częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej wyniosły 1,3% (0,57 na 100 pacjentolat).

Zakażenia oportunistyczne

Półpasiec obejmujący wiele dermatomów, należący do zakażeń oportunistycznych, wystąpił u jednego pacjenta (0,50 na 100 pacjentolat) leczonego ritlecytynibem w dawce 200/50 mg w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u żadnego pacjenta w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, oraz u 4 pacjentów (0,12 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa stosowania, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa nabytego. Przypadki półpaśca o charakterze oportunistycznym miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zmniejszenie liczby limfocytów

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, i w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, leczenie ritlecytynibem wiązało się ze zmniejszeniem liczby limfocytów. Maksymalny wpływ na liczbę limfocytów zaobserwowano w okresie 4 tygodni, po czym ich liczba utrzymywała się na obniżonym, stabilnym poziomie podczas dalszego leczenia. Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa, potwierdzona $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ wystąpiła u 3 uczestników (0,2%) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg.

Zmniejszenie liczby płytek krwi

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, i w badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, leczenie ritlecytynibem wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi. Maksymalny wpływ na liczbę płytek krwi zaobserwowano w ciągu 4 tygodni, po czym ich liczba utrzymywała się na obniżonym, stabilnym poziomie podczas dalszego leczenia. Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecytynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, 2 pacjentów (0,1%) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej miało potwierdzoną liczbę płytek krwi $< 100 \times 10^3/mm^3$.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase, CPK)

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 2 pacjentów (1,5%) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 3,8% pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej. Zwiększenie aktywności CPK $> 5 \times$ górna granica normy (GGN) wystąpiło u 2 (0,9%) pacjentów otrzymujących placebo i u 5 (3,9%) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK $> 5 \times$ GGN zgłoszono u 6,6% pacjentów leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej. Większość przypadków zwiększenia aktywności CPK była przemijająca i w żadnym nie doszło do przerwania leczenia.

Zwiększenie aktywności transaminaz

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trwających do 24 tygodni, przypadki zwiększenia aktywności ALAT i AspAT ($> 3 \times$ GGN) zgłoszono odpowiednio u 3 pacjentów (0,9%) i 2 pacjentów (0,6%) leczonych ritlecytynibem w dawce 50 mg lub większej. Większość przypadków

zwiększenia aktywności AlAT i AspAT była przemijająca i u żadnego pacjenta nie doszło do przerwania leczenia.

Dzieci i młodzież

Łącznie 181 nastolatków (w wieku od 12 do < 18 lat) zostało włączonych do badań klinicznych dotyczących stosowania ritlecynybu u pacjentów z łysieniem plackowatym.

Profil bezpieczeństwa obserwowany u nastolatków był podobny do tego w populacji dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo ritlecynyb podawano w pojedynczej dawce doustnej wynoszącej 800 mg oraz w wielokrotnych dawkach doustnych wynoszących 400 mg na dobę przez 14 dni. Nie zidentyfikowano szczególnych działań toksycznych. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych (patrz punkt 4.8). Nie ma swoistej odtrutki po przedawkowaniu ritlecynybu. Leczenie powinno być objawowe i wspomagające.

Dane farmakokinetyczne dotyczące pojedynczej dawki doustnej wynoszącej do 800 mg u zdrowych dorosłych ochotników wskazują, że ponad 90% dawki powinno zostać wyeliminowane w ciągu 48 godzin.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Immunosupresanty, Inhibitory kinazy janusowej; kod ATC: L04AF08

Mechanizm działania

Ritlecynyb nieodwracalnie i selektywnie wpływa na hamowanie kinazy janusowej (JAK) 3 oraz rodziny kinaz tyrozynowych ulegających ekspresji w raku wątrobowokomórkowym (TEC) przez blokowanie miejsca wiązania trifosforanu adenozy. W warunkach komórkowych ritlecynyb swoiście hamuje sygnalizację cytokin γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 i IL-21) poprzez zależne od JAK3 receptory wspólnego łańcucha γ . Ponadto ritlecynyb hamuje rodzinę kinaz TEC, co skutkuje zmniejszoną aktywnością cytolityczną komórek NK i limfocytów T CD8+.

Szlaki sygnałowe, w których pośredniczy JAK3 i TEC, biorą udział w patogenezie łysienia plackowatego, chociaż pełna patofizjologia nie jest jeszcze poznana.

Działanie farmakodynamiczne

Podgrupy limfocytów

U pacjentów z łysieniem plackowatym leczenie ritlecynybem wiązało się z zależnym od dawki wczesnym obniżeniem bezwzględnej liczby limfocytów, limfocytów T (CD3) i subpopulacji limfocytów T (CD4 i CD8). Po początkowym obniżeniu, liczba limfocytów częściowo się zwiększyła, a następnie pozostała na stabilnym poziomie przez okres do 48 tygodni. Nie zaobserwowano zmian

liczby limfocytów B (CD19) w żadnej z grup leczenia. Odnotowano zależne od dawki wczesne obniżenie liczby komórek NK (CD16/56), które ustabilizowało się i pozostawało na obniżonym poziomie do 48. tygodnia.

Immunoglobuliny

U pacjentów z łysieniem plackowatym leczenie ritlecetynibem nie wiązało się z klinicznie istotnymi zmianami stężeń immunoglobulin IgG, IgM lub IgA do 48 tygodnia, co wskazuje na brak ogólnoustrojowej immunosupresji humoralnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ritlecetynibu oceniano w randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie AA-I), z udziałem pacjentów chorych na łysienie plackowate w wieku 12 lat i starszych, z $\geq 50\%$ utratą włosów na skórze głowy, w tym z całkowitą utratą włosów na skórze głowy i całkowitą utratą włosów w innych częściach ciała. W tym badaniu oceniano również zależność odpowiedzi od dawki ritlecetynibu. Okres leczenia w ramach badania składał się z 24-tygodniowego okresu z kontrolą placebo oraz 24-tygodniowego przedłużenia badania. W badaniu AA-I oceniano łącznie 718 pacjentów, których zrandomizowano do jednej z grup poddawanych następującym schematom leczenia przez okres 48 tygodni: 1) 200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 50 mg raz na dobę przez 44 tygodnie; 2) 200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 30 mg raz na dobę przez 44 tygodnie; 3) 50 mg raz na dobę przez 48 tygodni; 4) 30 mg raz na dobę przez 48 tygodni; 5) 10 mg raz na dobę przez 48 tygodni; 6) placebo przez 24 tygodnie, a następnie 200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie i 50 mg raz na dobę przez 20 tygodni; lub 7) placebo przez 24 tygodnie, a następnie 50 mg przez 24 tygodnie.

W tym badaniu pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy w 24 tygodniu uzyskali wynik ≤ 10 (90% lub więcej pokrycia skóry głowy włosami) w skali SALT (ang. *Severity of Alopecia Tool*). Ponadto kluczowe drugorzędowe punkty końcowe w tym badaniu stanowiły: ogólne wrażenie zmiany według pacjenta (ang. *Patient's Global Impression of Change*, PGI-C) w 24 tygodniu, wynik SALT ≤ 20 (80% lub więcej pokrycia skóry głowy włosami) w 24 tygodniu i poprawa w zakresie odrastania brwi i rzęs w 24 tygodniu.

Charakterystyka wyjściowa

W badaniu AA-I oceniano pacjentów płci męskiej i żeńskiej w wieku 12 lat i starszych. U wszystkich pacjentów występowało łysienie plackowate z $\geq 50\%$ utratą włosów na skórze głowy (wynik w skali SALT ≥ 50), bez oznak odrastania włosów terminalnych w ciągu ostatnich 6 miesięcy, i z bieżącą utratą włosów na skórze głowy trwającą ≤ 10 lat, przy braku innej znanej przyczyny utraty włosów (np. łysienie androgenowe).

Biorąc pod uwagę wszystkie grupy leczenia, 62,1% stanowiły kobiety, 68,0% osoby rasy białej, 25,9% Azjaci, a 3,8% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Średni wiek pacjentów to 33,7 lat, a większość z nich (85,4%) stanowiły osoby dorosłe (w wieku ≥ 18 lat). Do badania włączono 105 (14,6%) pacjentów w wieku od 12 do < 18 lat oraz 20 (2,8%) pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Średni (SD) wyjściowy bezwzględny wynik SALT mieścił się w zakresie od 88,3 (16,87) do 93,0 (11,50) we wszystkich grupach; wśród pacjentów, u których nie występowała całkowita utrata włosów na skórze głowy lub całkowita utrata włosów w innych częściach ciała na początku badania średni wynik SALT mieścił się w zakresie od 78,3 do 87,0. Większość pacjentów, we wszystkich grupach, miała zmiany chorobowe w obrębie brwi (83,0%) i rzęs (74,7%) na początku badania. Mediana czasu od rozpoznania łysienia plackowatego wynosiła 6,9 roku, a mediana trwania obecnego okresu łysienia plackowatego 2,5 roku. Randomizację stratyfikowano według statusu całkowitej utraty włosów na skórze głowy lub całkowitej utraty włosów w innych częściach ciała, przy czym 46% uczestników zaklasyfikowano do grupy pacjentów z całkowitą utratą włosów na skórze głowy lub całkowitą utratą włosów w innych częściach ciała na podstawie wyjściowego wyniku SALT równego 100.

Odpowiedź kliniczna

W 24 tygodniu u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź w skali SALT ≤ 10 w grupie leczonej ritlecetynybem w dawce 50 mg niż w grupie otrzymującej placebo (tabela 3). Odsetek odpowiedzi SALT ≤ 10 w grupie leczonej ritlecetynybem w dawce 50 mg wzrósł jeszcze bardziej w 48 tygodniu (rycina 1).

W 24 tygodniu u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź w postaci ogólnego wrażenia zmiany według pacjenta (PGI-C) w grupie leczonej ritlecetynybem w dawce 50 mg niż w grupie placebo (tabela 3), przy czym odsetek odpowiedzi wzrastał do 48 tygodnia (rycina 1).

W 24 tygodniu u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź w skali SALT ≤ 20 w grupie leczonej ritlecetynybem w dawce 50 mg niż w grupie otrzymującej placebo (tabela 3). Odsetek odpowiedzi SALT ≤ 20 wzrósł jeszcze bardziej w 48 tygodniu.

Poprawę w zakresie odrastania brwi i (lub) rzęs u pacjentów z nieprawidłowymi brwiami i (lub) rzęsami na początku badania zaobserwowano w 24 tygodniu (tabela 3) stosowania ritlecetynybu w dawce 50 mg, a dalszą poprawę w 48 tygodniu.

Efekty leczenia w 24 tygodniu w podgrupach pacjentów (w podziale ze względu na wiek, płeć, rasę, region, masę ciała, czas trwania choroby od momentu rozpoznania, czas trwania obecnego okresu, wcześniejsze leczenie farmakologiczne) pokrywały się z wynikami w obrębie całej badanej populacji. Efekty leczenia w 24 tygodniu w podgrupie pacjentów z całkowitą utratą włosów na skórze głowy lub całkowitą utratą włosów w innych częściach ciała były słabsze niż w podgrupie pacjentów bez całkowitej utraty włosów na skórze głowy i całkowitej utraty włosów w innych częściach ciała. Efekty leczenia w 24 tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do mniej niż 18 lat pokrywały się z wynikami w obrębie całej badanej populacji.

Tabela 3. Wyniki skuteczności ritlecetynybu w 24 tygodniu

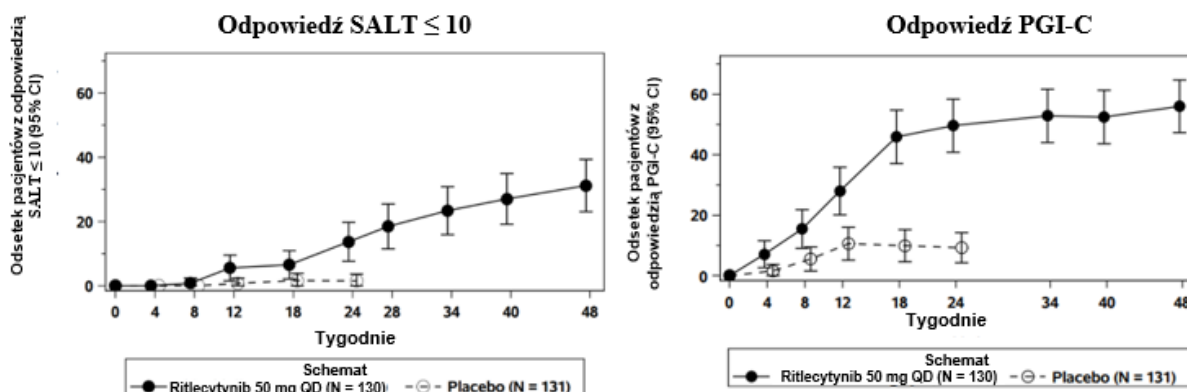
Punkt końcowy	Ritlecetynyb w dawce 50 mg raz na dobę (N = 130) % pacjentów z odpowiedzią	Placebo (N = 131) % pacjentów z odpowiedzią	Różnica w stosunku do placebo (95% CI)
Odpowiedź SALT $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Odpowiedź PIG-C ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Odpowiedź SALT $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Odpowiedź EBA ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Odpowiedź ELA ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Skróty: EBA = ocena brwi; ELA = ocena rzęs; CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); N = całkowita liczba pacjentów; PGI-C = ogólne wrażenie zmiany według pacjenta (ang. *Patient's Global Impression of Change*); SALT = Severity of Alopecia Tool (skala do oceny stopnia wyłysienia)

- Pacjenci z odpowiedzią SALT ≤ 10 to osoby z utratą włosów na skórze głowy $\leq 10\%$. Wyniki SALT wahają się od 0 do 100, gdzie 0 = brak utraty włosów na skórze głowy, a 100 = całkowita utrata włosów na skórze głowy.
- Istotne statystycznie z uwzględnieniem wielokrotności.
- Pacjenci z odpowiedzią PGI-C to osoby, które uzyskały wynik określony jako „umiarkowana poprawa” lub „znaczna poprawa” w 7-punktowej skali od „znacznej poprawy” do „znacznego pogorszenia”.
- Pacjenci z odpowiedzią SALT ≤ 20 to osoby z utratą włosów na skórze głowy $\leq 20\%$. Wyniki SALT wahają się od 0 do 100, gdzie 0 = brak utraty włosów na skórze głowy, a 100 = całkowita utrata włosów na skórze głowy.
- Istotne statystycznie.
- Odpowiedź EBA definiuje się jako co najmniej 2-stopniową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej lub prawidłowy wynik EBA w 4-punktowej skali u pacjentów z nieprawidłowymi brwiami na początku badania.

- g. Odpowiedź ELA definiuje się jako co najmniej 2-stopniową poprawę w stosunku do wartości wyjściowej lub prawidłowy wynik ELA w 4-punktowej skali u pacjentów z nieprawidłowymi rzęsami na początku badania.

Rycina 1. Odpowiedź SALT ≤ 10 i odpowiedź PGI-C do 48 tygodnia



Skróty: CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); N = całkowita liczba pacjentów; PGI-C = skala ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (ang. *Patient's Global Impression of Change*); SALT = Severity of Alopecia Tool (narzędzie do oceny nasilenia łysienia)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ritlecytynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu łysienia plackowatego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność ritlecytynibu po podaniu doustnym wynosi około 64%. W oparciu o podanie doustne i dożylne znakowanej substancji czynnej, względny odzysk znakowanych związków w moczu (po podaniu doustnym lub dożylnym) wynosił około 89%, co wskazuje na wysoką frakcję wchłoniętą (f_a). Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 1 godziny po podaniu wielokrotnych dawek doustnych. Jedzenie nie ma klinicznie istotnego wpływu na stopień wchłaniania ritlecytynibu, gdyż posiłek o wysokiej zawartości tłuszczu powodował zmniejszenie C_{max} ritlecytynibu o około 32% i zwiększenie AUC_{inf} o około 11%. W badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo ritlecytynib podawano niezależnie od posiłków (patrz punkt 4.2).

W warunkach *in vitro* ritlecytynib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP). Nie oczekuje się jednak, aby P-gp i BCRP miały znaczący wpływ na wchłanianie ritlecytynibu, gdyż charakteryzuje się on wysoką frakcją wchłanianą (f_a), przy czym zarówno C_{max} , jak i AUC wzrasta proporcjonalnie do dawki (zakres dawki pojedynczej: 20–200 mg).

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym objętość dystrybucji ritlecytynibu wynosi około 74 l. Około 14% krążącego ritlecytynibu wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami. Współczynnik dystrybucji ritlecytynibu we krwi/osoczu wynosi 1,62. Ritlecytynib jest kowalencyjnym inhibitorem, który – jak wykazano – wiąże się z białkami innymi niż docelowe, na przykład MAP2K7, DOCK10, albumina, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 i UGT1A4, przy czym niektóre z nich mogą mieć znaczenie kliniczne w interakcjach z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Metabolizm

W metabolizmie ritlecetynybu pośredniczy wiele izoform S-transferazy glutationowej [GST: cytozolowe GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 i mikrosomalne białka związane z błoną zaangażowane w metabolizm eikozanoidów i glutationu (MAPEG)1/2/3] oraz enzymy CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 i CYP2C9), przy czym żadna pojedyncza droga klirensu nie stanowi więcej niż 25%. W związku z tym jest mało prawdopodobne, aby produkty lecznicze hamujące selektywnie szlak metaboliczny wywierały wpływ na ogólnoustrojową ekspozycję na ritlecetynyb. Mało prawdopodobne jest, aby specyficzne inhibitory transporterów powodowały istotne klinicznie zmiany w biodostępności ritlecetynybu.

W badaniu z zastosowaniem znakowania radioaktywnego, prowadzonym z udziałem ludzi, ritlecetynyb był dominującym związkiem krążącym (stanowił 30,4% radioaktywności krążącej) po podaniu doustnym, wraz z głównym metabolitem M2 sprzężonym z cysteiną (16,5%), który jest nieaktywny farmakologicznie.

Eliminacja

Ritlecetynyb jest eliminowany głównie poprzez mechanizmy klirensu metabolicznego, przy czym około 4% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej substancji czynnej. Około 66% dawki ritlecetynybu znakowanego radioizotopem jest wydalone z moczem, a 20% z kałem. Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych stan stacjonarny został osiągnięty mniej więcej w 4 dniu, ze względu na niestacjonarność farmakokinetyki. Parametry farmakokinetyczne AUC_{τ} i $C_{\max}$ w stanie stacjonarnym zwiększały się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki do 200 mg, a średni okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił od 1,3 do 2,3 godziny.

Szczególne grupy pacjentów

Masa ciała, płeć, genotyp, rasa i wiek

Masa ciała, płeć, genotyp GST P1, M1 i T1, rasa i wiek nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na ritlecetynyb.

Młodość (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat)

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnej różnicy w ekspozycji na ritlecetynyb u młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

Dzieci (w wieku < 12 lat)

Nie określono dotychczas farmakokinetyki ritlecetynybu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Wartości AUC_{24} i $C_{\max}$ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek [szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 30 ml/min] były odpowiednio o około 55% i 44% większe niż u dopasowanych do nich uczestników z prawidłową czynnością nerek. Zostało to potwierdzone analizą farmakokinetyki populacyjnej. Różnice te nie są uważane za istotne klinicznie. Nie badano ritlecetynybu u pacjentów z łagodnymi (eGFR od 60 do < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (eGFR od 30 do < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. W oparciu o wyniki uzyskane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się jednak klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ritlecetynyb u tych pacjentów. Wartość eGFR i klasyfikację stanu czynności nerek uczestników oszacowano za pomocą wzoru MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*).

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie badano stosowania ritlecetynybu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek ani u biorców przeszczepu nerki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B według klasyfikacji Childa-Pugha) wartość AUC₂₄ ritlecetynybu wzrosła o 18,5% w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania ritlecetynybu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha). W oparciu o wyniki uzyskane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie oczekuje się jednak klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ritlecetynyb u tych pacjentów. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie badano stosowania ritlecetynybu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólna

W nieklinicznych badaniach toksyczności obserwowano zmniejszoną liczbę limfocytów i zmniejszoną liczbę komórek limfoidalnych w narządach i tkankach układu odpornościowego oraz krwiotwórczego i limfotwórczego, co przypisano właściwościom farmakologicznym (hamowanie JAK3/TEC) ritlecetynybu.

Długotrwałe podawanie ritlecetynybu psom rasy beagle prowadziło do dystrofii neuroaksonalnej przy ekspozycji ogólnoustrojowej wynoszącej co najmniej 7,4 raza oczekiwanej ekspozycji u pacjentów leczonych dawką 50 mg na dobę (na podstawie AUC₂₄ frakcji niezwiązanej). Dystrofia neuroaksonalna jest przypuszczalnie powodowana wiązaniem z białkami neuronalnymi innymi niż docelowe. Nie wiadomo, czy dystrofia neuroaksonalna występowała u psów przy mniejszych ekspozycjach ogólnoustrojowych. Przy ekspozycji ogólnoustrojowej 33 razy większej od oczekiwanej ekspozycji u pacjentów leczonych dawką 50 mg na dobę (na podstawie AUC₂₄ frakcji niezwiązanej) dystrofia neuroaksonalna wiązała się z neurologiczną utratą słuchu. Mimo że te działania niepożądane okazały się odwracalne po zaprzestaniu podawania ritlecetynybu u psów, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka dla pacjentów stosujących go długotrwałe (patrz punkt 4.4).

Genotoksyczność

Ritlecetynyb nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (test Ames). Ritlecetynyb nie miał działania aneugenego ani klastogenego przy ekspozycji równej 130 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej, na co wskazują wyniki testu mikrojądrowego szpiku kostnego szczura w warunkach *in vivo*.

Rakotwórczość

U 6-miesięcznych myszy Tg.ras H2, którym podawano ritlecetynyb przy ekspozycji równej 11 razy MRHD na podstawie wartości AUC frakcji niezwiązanej, nie zaobserwowano dowodów na działanie rakotwórcze. W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości, prowadzonym na szczurach, obserwowano większą częstość łagodnych grasiczaków u samic szczura oraz łagodnych gruczolaków pęcherzykowych tarczycy u samców szczura po podaniu ritlecetynybu przy ekspozycji równej 29 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej. Przy tej ekspozycji na ritlecetynyb nie można wykluczyć większej częstości grasiczaków złośliwych u samic szczura. Nie odnotowano grasiczaków ani gruczolaków pęcherzykowych tarczycy związanych ze stosowaniem ritlecetynybu przy ekspozycjach równych 6,3 raza MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Ritlecetynyb nie wywierał wpływu na płodność samic szczura przy ekspozycji równej 55 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej. Zaobserwowano wpływ na płodność samców szczura (większa ilość strat przedimplantacyjnych skutkująca mniejszą liczbą miejsc zagnieżdżenia i odpowiednio mniejszą liczebnością miotu u samic, którym nie podawano ritlecetynybu, kojarzonych z samcami,

którym podawano ritlecetynyb) przy ekspozycji równej 55 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej. Nie odnotowano wpływu na płodność samców przy ekspozycji równej 14 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej. W badaniu płodności szczurów przy żadnej z dawek nie zauważono wpływu na spermatogenezę (liczbę plemników, szybkość produkcji plemników oraz ich ruchliwość i morfologię).

W badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych samic szczura doustne podawanie ritlecetynybu od 6 do 17 dnia ciąży powodowało wady i zmiany szkieletowe oraz mniejszą masę ciała płodów przy ekspozycji większej lub równej 49 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD (patrz punkt 4.3). Nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu przy ekspozycjach równych 16 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD.

W badaniu rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych samic królika podawanie doustne ritlecetynybu od 7 do 19 dnia ciąży powodowało zmniejszenie średniej masy ciała płodu i zwiększenie częstości wad rozwojowych narządów trzewnych oraz wad i zmian szkieletowych przy ekspozycji równej 55 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD (patrz punkt 4.3). Nie zaobserwowano wpływu na rozwój zarodka i płodu przy ekspozycjach równych 12 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD.

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów doustne podawanie ritlecetynybu od 6 dnia ciąży do 20 dnia laktacji powodowało toksyczność rozwojową, która obejmowała krótszą przeżywalność pourodzeniową, mniejszą masę ciała potomstwa i wtórne opóźnienia rozwojowe przy ekspozycji równej 41 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD (patrz punkt 4.3). Wyhodowane samice w pokoleniu F1 wykazywały mniejszą średnią liczbę ciałek żółtych przy ekspozycji równej 41 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD. Nie zauważono wpływu na rozwój przed- i pourodzeniowy przy ekspozycjach równych 14 razy AUC frakcji niezwiązanej po podaniu MRHD.

W badaniu toksyczności prowadzonym na młodych szczurach podawanie doustne ritlecetynybu od 10 do 60 dnia po urodzeniu (co jest porównywalne z wiekiem od niemowlęcia do okresu młodzieńczego u ludzi) nie wiązało się z wpływem na układ nerwowy lub kostny.

Karmienie piersią

Po podaniu ritlecetynybu samicom szczura w okresie laktacji stężenie ritlecetynybu w mleku było z upływem czasu wyższe niż w osoczu, przy czym średni stosunek AUC dla mleka do AUC dla osocza wynosił 2,2 (patrz punkt 4.3).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki twardej

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Glicerolu dibehenian

Otoczka kapsułki twardej

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Błękit brylantowy FCF (E133)

Nadruk

Szelak
Glikol propylenowy
Stężony roztwór amoniaku
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE), ze środkiem pochłaniającym wilgoć w postaci żelu krzemionkowego i polipropylenowym zamknięciem, zawierająca 28 kapsułek twardych.

Blistry OPA/aluminium/PVC/aluminium zawierające 10 kapsułek twardych. Każde opakowanie zawiera 30 lub 90 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem ritlecystynibu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format programu edukacyjnego, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji oraz wszelkie inne aspekty programu.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości na temat kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu, w szczególności w odniesieniu do zakażeń (w tym półpaśca oraz ciężkich zakażeń i zakażeń oportunistycznych), żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE),

poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych, neurotoksyczności oraz toksycznego oddziaływania na zarodek i płód po ekspozycji *in utero*.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby w każdym państwie członkowskim, w którym ritlecetynib jest wprowadzony do obrotu, wszystkie osoby należące do fachowego personelu medycznego, które mają przepisywać i wydawać ritlecetynib, oraz pacjenci stosujący ritlecetynib i opiekunowie go podający, mieli dostęp do następującego pakietu edukacyjnego lub go otrzymali:

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące druki informacyjne:

- Charakterystyka produktu leczniczego
- Ulotka dla pacjenta
- Przewodnik przeznaczony dla fachowego personelu medycznego
- Karta pacjenta (ang. *Patient Card*, PC)

Przewodnik przeznaczony dla fachowego personelu medycznego powinien zawierać następujące kluczowe elementy:

- Wzmianka dla świadczeniodawców opieki zdrowotnej (ang. *healthcare providers*, HCP), aby informowali pacjentów o znaczeniu Karty pacjenta.
- *Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych*
 - Wzmianka, aby podkreślić ryzyko u tych pacjentów.
- *Zakażenia (w tym półpasiec i ciężkie zakażenia lub zakażenia oportunistyczne)*
 - Nadmienić, że nie należy stosować produktu leczniczego Litfulo u pacjentów z aktywnym ciężkim zakażeniem.
 - Informacje na temat ryzyka zakażeń podczas leczenia produktem leczniczym Litfulo.
 - Zalecenie, że podczas przepisywania ritlecetynibu należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka zakażeń, w tym podeszły wiek i cukrzycę.
 - Szczegółowe informacje na temat sposobu zmniejszania ryzyka zakażeń przy użyciu określonych środków klinicznych (jakie parametry laboratoryjne należy zastosować przed rozpoczęciem stosowania Litfulo, badania w kierunku gruźlicy i wirusowego zapalenia wątroby oraz czasowe przerwanie stosowania Litfulo w przypadku braku odpowiedzi zakażenia na odpowiednie leczenie, do czasu ustąpienia objawów zakażenia).
 - Wzmianka, że należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem, z przykładami żywych, atenuowanych szczepionek.
- *VTE*
 - Wzmianka opisująca ryzyko wystąpienia VTE podczas leczenia produktem Litfulo.
 - Przykłady czynników ryzyka, które mogą narażać pacjenta na wyższe ryzyko zachorowania na VTE i przy których zalecana jest ostrożność podczas stosowania ritlecetynibu.
 - Wzmianka, że pacjenci powinni być poddawani okresowej ponownej ocenie zmian ryzyka zachorowania na VTE.
 - Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia objawów klinicznych VTE, w tym przeprowadzenia niezwłocznej oceny stanu pacjenta i konieczności przerwania stosowania produktu Litfulo.
- *MACE*
 - Sformułowanie wskazujące, że u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na MACE ritlecetynib powinien być stosowany wyłącznie w przypadku, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia, z podaniem przykładów pacjentów, u których takie ryzyko może być wysokie.
- *Nowotwory złośliwe*
 - Informacja, że u pacjentów z wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór złośliwy ritlecetynib powinien być stosowany wyłącznie w przypadku, jeśli nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia, z podaniem przykładów pacjentów, u których ryzyko może być wysokie. Przypomnienie dla pacjentów o konieczności przeprowadzania okresowych badań skóry.
- *Neurotoksyczność*

- Informacja, że w badaniach toksyczności przewlekłej u psów rasy beagle obserwowano dystrofię neuroaksonalną związaną z ritlecetynibem przy ekspozycji ogólnoustrojowej co najmniej 7,4 raza większej niż oczekiwana ekspozycja u pacjentów leczonych dawką 50 mg na dobę. Przy ekspozycji ogólnoustrojowej 33 razy większej niż oczekiwana ekspozycja u pacjentów leczonych dawką 50 mg na dobę dystrofia neuroaksonalna wiązała się z neurologiczną utratą słuchu. Mimo że te działania niepożądane okazały się odwracalne po zaprzestaniu podawania ritlecetynibu u psów, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka dla pacjentów stosujących go długotrwale. Dostępne dane kliniczne nie wskazują, aby miało to wpływ na wyniki neurologiczne lub audiologiczne.
- Szczegółowe informacje na temat zmniejszania ryzyka neurotoksyczności: w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów neurologicznych leczenie produktem leczniczym Litfulo należy przerwać.
- *Toksyczne oddziaływanie na zarodek i płód po ekspozycji in utero*
 - Informacja o tym, że brak jest danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Litfulo u kobiet w ciąży.
 - Szczegółowe informacje na temat sposobów zmniejszania ryzyka narażenia podczas ciąży u kobiet w wieku rozrodczym w oparciu o poniższe: Litfulo jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży, w związku z czym pacjentkom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno podczas leczenia, jak i przez miesiąc po zaprzestaniu terapii produktem leczniczym Litfulo, a także doradzić im, aby natychmiast poinformowały personel medyczny, jeżeli podejrzewają, że mogą być w ciąży, lub jeśli ciąża zostanie u nich potwierdzona.

Pakiet informacyjny dla pacjentów powinien zawierać następujące druki informacyjne:

- Ulotka dla pacjenta
- Karta pacjenta
- **Karta pacjenta** powinna zawierać następujące kluczowe wiadomości:
 - Opis produktu leczniczego Litfulo (czym jest i w jakim celu się go stosuje).
 - Dane kontaktowe lekarza przepisującego produkt leczniczy Litfulo.
 - Informacja, że Karta pacjenta powinna być noszona przez pacjenta przez cały czas i że należy ją udostępniać osobom należącym do fachowego personelu medycznego zaangażowanym w opiekę nad pacjentem (tj. lekarzom innym niż lekarz przepisujący produkt leczniczy Litfulo, pracownikom pogotowia ratunkowego itp.)
 - Ryzyko zakażeń:
 - Opis objawów zakażenia, których pacjent powinien być świadomy, aby mógł zwrócić się o pomoc do personelu medycznego:
 - Informacje przestrzegające pacjentów i personel medyczny o ryzyku związanym ze stosowaniem żywych szczepionek podawanych bezpośrednio przed leczeniem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Litfulo, w tym przykłady żywych szczepionek.
 - Przypomnienie o ryzyku nowotworu złośliwego. W odniesieniu do nowotworu złośliwego skóry, przypomnienie o poinformowaniu lekarza w przypadku zaobserwowania jakiegokolwiek nowej zmiany rozrostowej na skórze.
 - Ryzyko wystąpienia zakrzepów w żyłach lub płucach:
 - Opis objawów wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach (zakrzepicy żył głębokich) lub płucach (zatorowości płucnej), których pacjent powinien być świadomy, aby mógł natychmiast zwrócić się o pomoc do personelu medycznego.
 - Ryzyko wystąpienia chorób serca:
 - Opis objawów przedmiotowych/podmiotowych chorób serca, których pacjent powinien być świadomy, aby mógł bezzwłocznie zwrócić się o pomoc do fachowego personelu medycznego.
 - Informacja, że w przypadku wystąpienia niewyjaśnionych objawów neurologicznych leczenie produktem leczniczym Litfulo należy przerwać.
 - Informacja, że brak jest danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Litfulo u kobiet w ciąży.

- Informacja, w jaki sposób zmniejszyć ryzyko narażenia w okresie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, w oparciu o poniższe:
 - Litfulo jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno podczas leczenia, jak i przez miesiąc po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Litfulo. Pacjentkom należy doradzić, aby natychmiast poinformowały swojego lekarza, jeżeli podejrzewają, że mogą być w ciąży, lub jeżeli ciąża została u nich potwierdzona.
 - Przypomnienie aby stosować antykoncepcję, gdyż produkt leczniczy Litfulo jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży, oraz aby pacjentki poinformowały swoich lekarzy, jeżeli zajdą w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Litfulo.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO NA BLISTER 50 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Litfulo 50 mg kapsułki twarde
ritlecytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera ritlecytynibu tosylan w ilości odpowiadającej 50 mg ritlecytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (więcej informacji znajduje się w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsułek twardych
90 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie dzielić, nie kruszyć ani nie żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1755/002 30 kapsułek twardych
EU/1/23/1755/003 90 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Litfulo 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA NA BUTELCE 50 MG****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Litfulo 50 mg kapsułki twarde
ritlecytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera ritlecytynibu tosyłan w ilości odpowiadającej 50 mg ritlecytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną (więcej informacji znajduje się w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Nie dzielić, nie kruszyć ani nie żuć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie połykać środka osuszającego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1755/001 28 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Litfulo 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY NA KAPSUŁKI 50 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Litfulo 50 mg kapsułki twarde
ritlecytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pfizer Europe MA EEIG (jako logo podmiotu odpowiedzialnego)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Litfulo 50 mg kapsułki twarde ritlecetynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Oprócz tej ulotki lekarz przekaze pacjentowi kartę pacjenta, zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, z którymi należy się zapoznać. Należy zachować tę kartę pacjenta.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Litfulo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Litfulo
3. Jak przyjmować lek Litfulo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Litfulo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Litfulo i w jakim celu się go stosuje

Lek Litfulo zawiera substancję czynną ritlecetynib. Jest on stosowany w leczeniu ciężkich przypadków łysienia plackowatego u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej. Łysienie plackowate jest chorobą, w której własny układ odpornościowy organizmu atakuje mieszki włosowe, powodując stan zapalny prowadzący do utraty włosów na skórze głowy, twarzy i (lub) innych części ciała.

Lek Litfulo działa poprzez zmniejszenie aktywności pewnych enzymów, o nazwach kinaza JAK3 i kinaza TEC, które biorą udział w procesach wywołujących stany zapalne mieszków włosowych. Zmniejsza on nasilenie stanu zapalnego, co powoduje odrastanie włosów u pacjentów z łysieniem plackowatym.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Litfulo

Kiedy nie przyjmować leku Litfulo

- jeśli pacjent ma uczulenie na ritlecetynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występuje ciężkie zakażenie, w tym gruźlica
- jeśli pacjent ma poważne problemy z wątrobą
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią (patrz punkt „Ciąża, antykoncepcja, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem i w trakcie stosowania leku Litfulo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli u pacjenta występuje zakażenie lub jeśli u pacjenta często występują zakażenia. Należy zgłosić lekarzowi, jeśli występują takie objawy, jak gorączka, rany, uczucie większego niż zwykle zmęczenia lub problemy stomatologiczne, ponieważ mogą one być objawami zakażenia. Lek Litfulo może zmniejszać zdolność organizmu do zwalczania zakażeń oraz nasilać istniejące zakażenia lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia nowego zakażenia.
- jeśli pacjent ma lub miał gruźlicę, lub bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę albo mieszka, lub podróżuje w regionach, w których gruźlica jest bardzo powszechna. Przed rozpoczęciem stosowania leku Litfulo lekarz zleci badanie w kierunku gruźlicy i może je powtórzyć w trakcie leczenia.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek wystąpiło zakażenie wirusem opryszczki (na przykład ospa wietrzna lub półpasiec), ponieważ lek Litfulo może spowodować jego nawrót. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pojawi się bolesna wysypka skórna z pęcherzami, gdyż może to być objaw półpaśca.
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C. Przed rozpoczęciem stosowania leku Litfulo lekarz zleci badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby i może je powtórzyć w trakcie leczenia.
- jeśli pacjent choruje lub kiedykolwiek chorował na nowotwór złośliwy. Nie wiadomo, czy lek Litfulo zwiększa ryzyko nowotworu złośliwego. Lekarz omówi z pacjentem, czy leczenie tym lekiem jest odpowiednie i czy podczas niego konieczne będzie wykonywanie badań kontrolnych, w tym regularnych badań kontrolnych skóry.
- jeśli u pacjenta zdarzyły się wcześniej zakrzepy krwi w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna) lub u pacjenta występuje podwyższone ryzyko zachorowania na te choroby (np. jeśli pacjent przeszedł poważną operację, stosował antykoncepcję hormonalną/hormonalną terapię zastępczą, jeśli u pacjenta lub jego najbliższych krewnych stwierdzono zaburzenia krzepnięcia). Lekarz omówi z pacjentem, czy stosowanie leku Litfulo jest dla niego odpowiednie. Należy poinformować lekarza, jeśli wystąpi nagła duszność lub problemy z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, obrzęk nogi lub ręki, ból lub tkliwość nóg, albo zaczerwienienie lub przebarwianie na nogach lub rękach, ponieważ mogą to być objawy zakrzepów krwi w żyłach.
- jeśli pacjent ma lub miał problemy z sercem, ponieważ lekarz omówi z pacjentem, czy stosowanie leku Litfulo jest dla niego odpowiednie.
- jeśli u pacjenta występuje lub występował nowotwór złośliwy, pacjent pali obecnie lub palił w przeszłości wyroby tytoniowe, ponieważ lekarz omówi wtedy z pacjentem, czy stosowanie leku Litfulo jest dla niego odpowiednie.
- U pacjentów leczonych lekiem Litfulo obserwowano nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Lekarz może zalecić regularne badania skóry w trakcie leczenia lekiem Litfulo. Jeśli w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu pojawią się nowe zmiany skórne albo istniejące zmiany zmieniają wygląd, należy poinformować lekarza.
- jeśli pacjent został niedawno poddany szczepieniu (uodpornieniu) lub je planuje, gdyż podawanie niektórych szczepionek (żywych szczepionek) nie jest zalecane podczas stosowania leku Litfulo. Przed rozpoczęciem stosowania leku Litfulo należy skonsultować się z lekarzem, aby potwierdzić aktualność szczepień i sprawdzić, czy istnieje konieczność dodatkowych szczepień, w tym przeciw półpaścowi.
- jeśli pacjent ma niewyjaśnione objawy spowodowane problemami z układem nerwowym podczas przyjmowania leku Litfulo. Lekarz omówi z pacjentem, czy należy przerwać leczenie.

Dodatkowe badania kontrolne

Przed rozpoczęciem i około 4 tygodnie po rozpoczęciu stosowania leku Litfulo lekarz zleci wykonanie badań krwi w celu sprawdzenia, czy u pacjenta występuje obniżona liczba krwinek białych lub płytek krwi, i w razie potrzeby może dostosować leczenie.

Dzieci

Ten lek nie jest dopuszczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa ani korzyści wynikających ze stosowania leku Litfulo w tej grupie wiekowej.

Lek Litfulo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności przed rozpoczęciem stosowania leku Litfulo należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje leki, które są stosowane w leczeniu:

- zaburzeń lękowych lub zaburzeń snu (np. midazolam)
- zaburzeń rytmu serca (np. chinidyna)
- dny moczanowej (np. kolchicina)
- odrzucenia przeszczepionego narządu (np. cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus i syrolimus)
- migreny (np. dihydroergotamina i ergotamina)
- schizofrenii i przewlekłej psychozy (np. pimozyd)
- astmy (np. teofilina)
- skurczy mięśni (np. tyzanidyna)
- idiopatycznego włóknienia płuc (np. pirfenidon).

Lek Litfulo może zwiększać stężenie tych leków we krwi.

W przypadku którejkolwiek z wyżej opisanych okoliczności lub w razie wątpliwości należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed zażyciem leku Litfulo.

Ciąża, antykoncepcja, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania leku Litfulo i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu jego ostatniej dawki. Lekarz może doradzić odpowiednie metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie należy stosować leku Litfulo, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko. Ten lek może zaszkodzić rozwijającemu się dziecku. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub podejrzewa, że mogła zajść w ciążę podczas leczenia.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku Litfulo w czasie karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego lub wywiera wpływ na organizm noworodków karmionych piersią. Pacjentka i lekarz powinni podjąć decyzję, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować niniejszy lek.

Płodność

Nie wiadomo, czy lek Litfulo powoduje obniżenie płodności kobiet lub mężczyzn w wieku rozrodczym.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Litfulo nie ma wpływu lub wywiera ograniczony wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Litfulo zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w wieku 65 lat lub starsi mogą być narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia zakażeń, zawału serca i niektórych rodzajów nowotworów złośliwych. Lekarz może uznać, że leczenie lekiem Litfulo nie jest odpowiednie dla pacjenta.

3. Jak przyjmować lek Litfulo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 50 mg raz na dobę, przyjmowane doustnie.

Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie otwierać, rozkruszać ani żuć kapsułki przed połknięciem, gdyż może to zmienić ilość leku dostarczonego do organizmu.

Kapsułkę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Litfulo

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Litfulo należy skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić niektóre działania niepożądane opisane w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Litfulo

- W przypadku pominięcia dawki należy zażyć ją natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, chyba że kolejna dawka przypada za mniej niż 8 godzin.
- Jeśli do następnej dawki pozostało mniej niż 8 godzin, nie przyjmować pominiętej dawki i wziąć kolejną w odpowiednim czasie.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku Litfulo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Litfulo bez omówienia tego z lekarzem.

Jeśli konieczne jest przerwanie stosowania leku Litfulo na krótki czas (nie dłuższy niż 6 tygodni), ryzyko utraty włosów na skórze głowy jest niskie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku któregośkolwiek z następujących objawów natychmiast skontaktować się z lekarzem i uzyskać pomoc medyczną:

- półpasiec: bolesna wysypka skórna z pęcherzami, w przebiegu której może wystąpić gorączka
- pokrzywka: swędząca wysypka skórna.

Pozostałe działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenia nosa, gardła lub tchawicy
- biegunka
- zawroty głowy
- trądzik
- wysypka (inna niż pokrzywka i pólpasiec)
- zapalenie (obrzęk) mieszków włosowych, które może powodować swędzenie lub bolesność
- wzrost aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową, wykryty w badaniu krwi (zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi)

Niezbyst często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- obniżona liczba płytek krwi, wykryta w badaniu krwi (zmniejszenie liczby płytek krwi)
- obniżona liczba krwinek białych, wykryta w badaniu krwi (zmniejszenie liczby limfocytów)
- wzrost aktywności enzymów wątrobowych we krwi (zwiększenie aktywności AlAT i AspAT)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Litfulo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, butelce lub blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Litfulo

- Substancją czynną leku jest ritlecytynib.
Każda kapsułka twarda zawiera ritlecytynibu tosylan w ilości odpowiadającej 50 mg ritlecytynibu.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki twardej: celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krospowidon, glicerolu dibehenian (patrz punkt 2 „Lek Litfulo zawiera laktozę”)
Otoczka kapsułki twardej: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), błękit brylantowy FCF (E133)
Nadruk: szelak, glikol propylenowy, stężony roztwór amoniaku, żelaza tlenek czarny (E172), potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Litfulo i co zawiera opakowanie

Nieprzezroczyste kapsułki twarde Litfulo 50 mg mają żółty korpus i niebieskie wieczko o długości około 16 mm i szerokości około 6 mm. Na korpusie znajduje się nadruk „RCB 50”, a na wieczku nadruk „Pfizer”, w kolorze czarnym.

Kapsułki twarde 50 mg są w butelkach z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenowym zamknięciem, zawierających 28 kapsułek twardych, lub w blistrach z OPA/aluminium/PVC/aluminium, zawierających 30 lub 90 kapsułek twardych. Butelka zawiera żel krzemionkowy jako środek osuszający, który utrzymuje kapsułki w suchym stanie. Nie połykać środka osuszającego (żelu krzemionkowego).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Mooswaldallee 1
79108 Freiburg Im Breisgau
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς 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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji ritlecytynib, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

W świetle dostępnych danych dotyczących poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich zakażeń i nowotworów złośliwych, pochodzących z badań klinicznych, piśmiennictwa oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach wskazujących na ścisły związek czasowy, a także biorąc pod uwagę prawdopodobny mechanizm działania, komitet PRAC uznał, że należy wprowadzić zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających ritlecytynib w celu uwzględnienia pełnych zaleceń i ostrzeżeń sformułowanych w ramach procedury arbitrażowej dotyczącej inhibitorów JAK, prowadzonej na podstawie art. 20.

Po przyjęciu zalecenia PRAC podmiot odpowiedzialny nie zgodził się z przyjętym zaleceniem PRAC dotyczącym wprowadzenia zmian do druków informacyjnych produktu leczniczego Litfulo w celu uwzględnienia pełnych zaleceń i ostrzeżeń wynikających z procedury arbitrażowej dotyczącej inhibitorów JAK, prowadzonej na podstawie art. 20 (procedura EMEA/H-A20/1517).

Po przeanalizowaniu zalecenia PRAC, jak również informacji przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w formie pisemnej oraz podczas ustnych wyjaśnień złożonych przed CHMP, CHMP uznał, że na podstawie dostępnych danych, a w szczególności wobec braku jednoznacznych danych wykazujących, że selektywność wobec JAK3/TEC eliminuje ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów JAK w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, środki ostrożności zalecane w ramach procedury na podstawie art. 20 dotyczącej inhibitorów JAK mają również zastosowanie do produktu Litfulo. W związku z tym CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC oraz uzasadnieniem jego zalecenia.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji ritlecytynib CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną ritlecytynib jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.