

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Litfulo 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene ritlecitinib tosilato equivalente a 50 mg di ritlecitinib.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 21,27 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Capsule rigide opache, corpo giallo e cappuccio blu, lunghe 16 mm e larghe 6 mm circa, con "RCB 50" stampato sul corpo e "Pfizer" stampato sul cappuccio in nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Litfulo è indicato per il trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un operatore sanitario esperto nella diagnosi e nel trattamento dell'alopecia areata.

Posologia

La dose raccomandata è di 50 mg una volta al giorno.

Il rapporto beneficio/rischio del trattamento deve essere rivalutato a intervalli regolari su base individuale.

Si deve prendere in considerazione la sospensione del trattamento nei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico dopo 36 settimane.

Tabella 1. Misure del laboratorio e linee guida sul monitoraggio

Misure del laboratorio	Linee guida sul monitoraggio	Azione
Conta delle piastrine	Prima dell'inizio del trattamento, 4 settimane dopo l'inizio e successivamente in base alla normale gestione dei pazienti.	Il trattamento deve essere sospeso se la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Linfociti		Il trattamento deve essere interrotto in caso di ALC $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ e può essere ripreso una volta che l'ALC sia tornata al di sopra di questo valore.

Abbreviazione: ALC = conta linfocitaria assoluta

Inizio del trattamento

Il trattamento con ritlecitinib non deve essere iniziato nei pazienti con conta linfocitaria assoluta (ALC) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ o conta delle piastrine $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (vedere paragrafo 4.4).

Interruzione o sospensione del trattamento

Se un paziente sviluppa un'infezione severa o un'infezione opportunistica, ritlecitinib deve essere interrotto fino a quando l'infezione non è sotto controllo (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessario interrompere o sospendere il trattamento per gestire le anomalie ematologiche come descritto nella Tabella 1.

Se è necessario interrompere il trattamento, il rischio di perdita significativa dei capelli ricresciuti risulta basso dopo un'interruzione temporanea del trattamento per un periodo inferiore a 6 settimane.

Dosi dimenticate

Se si dimentica una dose, i pazienti devono essere informati di assumerla il prima possibile, a meno che il tempo rimanente all'assunzione della dose successiva non sia inferiore a 8 ore, nel qual caso il paziente non deve assumere la dose dimenticata. Successivamente, la terapia deve essere ripresa alla regolare ora prevista.

Popolazioni particolari

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2).

Ritlecitinib non è stato studiato in pazienti con nefropatia in stadio terminale o in pazienti sottoposti a trapianto renale e, pertanto, non è raccomandato per l'uso in questa popolazione.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) (vedere paragrafo 5.2). Ritlecitinib è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti di età ≥ 65 anni. I dati relativi ai pazienti di età ≥ 65 anni sono limitati.

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni.

La sicurezza e l'efficacia di Litfulo nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Litfulo deve essere assunto una volta al giorno indipendentemente dai pasti.

Le capsule devono essere deglutite intere senza essere frantumate, divise o masticate, in quanto questi metodi di somministrazione non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al(ai) principio(i) attivo(i) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni gravi attive, compresa la tubercolosi (TB) (vedere paragrafo 4.4).
- Compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.2).
- Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni gravi

Nei pazienti trattati con ritlecitinib sono state riportate infezioni gravi. Le infezioni gravi più frequenti sono state appendicite, infezione da COVID-19 (compresa la polmonite) e sepsi. Il trattamento con ritlecitinib non deve essere iniziato nei pazienti con un'infezione severa attiva (vedere paragrafo 4.3).

I rischi e i benefici del trattamento devono essere valutati nei pazienti:

- con infezione cronica o ricorrente;
- che sono stati esposti alla tubercolosi (TB);
- con un'anamnesi di infezione severa o opportunistica;
- che hanno risieduto o viaggiato in aree di tubercolosi o micosi endemica;
- con condizioni di base che possono predisporre a infezione.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di infezione durante e dopo il trattamento con ritlecitinib. Il trattamento deve essere interrotto se un paziente sviluppa un'infezione severa o opportunistica. Un paziente che sviluppa una nuova infezione durante il trattamento con ritlecitinib deve essere sottoposto ad esami diagnostici tempestivi e completi, adeguati per lo stato di immunocompromissione del paziente, ad appropriata terapia antibiotica e ad attento monitoraggio. In caso di interruzione, ritlecitinib può essere ripreso una volta che l'infezione è sotto controllo.

Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana e in quella diabetica in generale, si deve usare cautela nel trattare queste popolazioni di pazienti e prestare particolare attenzione all'insorgenza di infezioni.

Tubercolosi

Prima di iniziare la terapia con ritlecitinib, i pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi. Ritlecitinib non deve essere somministrato in pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). La terapia anti-TB deve essere iniziata prima della terapia con ritlecitinib nei pazienti con una nuova diagnosi di tubercolosi latente o tubercolosi latente non trattata in precedenza. Nei pazienti con test della tubercolosi latente negativo, la terapia anti-TB deve essere comunque presa in considerazione prima di iniziare il trattamento con ritlecitinib nei soggetti ad alto rischio; inoltre, deve essere preso in considerazione lo screening per i pazienti ad alto rischio di tubercolosi durante il trattamento con ritlecitinib.

Riattivazione virale

Sono state riportate riattivazioni virali, inclusi casi di riattivazione del virus dell'herpes (ad es. herpes zoster) (vedere paragrafo 4.8). Se un paziente sviluppa herpes zoster, si può prendere in considerazione l'interruzione temporanea del trattamento fino alla risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito in conformità alle linee guida cliniche prima di iniziare la terapia con ritlecitinib. I pazienti che risultavano affetti da infezione da epatite B o C sono stati esclusi dagli studi con ritlecitinib. Durante il trattamento con ritlecitinib si raccomanda il monitoraggio della riattivazione dell'epatite virale secondo le linee guida cliniche. Qualora vi sia evidenza di riattivazione, è opportuno consultare un epatologo.

Tumore maligno (compreso il tumore cutaneo non-melanoma)

In pazienti trattati con ritlecitinib sono state riportati tumori maligni, compreso il tumore cutaneo non-melanoma (Non-Melanoma Skin Cancer, NMSC).

Non è noto se l'inibizione selettiva di JAK3 possa essere associata a reazioni avverse dell'inibizione della Janus chinasi (JAK) che coinvolgono prevalentemente JAK1 e JAK2. In un ampio studio randomizzato con controllo attivo su tofacitinib (un altro inibitore di JAK) in pazienti con artrite reumatoide (AR) di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare cancro del polmone, linfoma e NMSC, con tofacitinib rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Sono disponibili dati clinici limitati per valutare la potenziale relazione tra l'esposizione a ritlecitinib e lo sviluppo di tumori maligni. Sono in corso valutazioni della sicurezza a lungo termine. Prima di iniziare o proseguire la terapia nei pazienti con tumori maligni noti diversi da un NMSC trattato efficacemente o da un cancro della cervice, è necessario considerare i rischi e i benefici del trattamento con ritlecitinib.

Si consiglia un esame periodico della pelle per i pazienti a maggior rischio di sviluppare cancro della pelle.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP)

Nei pazienti trattati con ritlecitinib sono stati riportati eventi di tromboembolismo venoso e arterioso, inclusi MACE.

Non è noto se l'inibizione selettiva di JAK3 possa essere associata a reazioni avverse dell'inibizione della JAK che coinvolgono prevalentemente JAK1 e JAK2. In un ampio studio randomizzato con controllo attivo su tofacitinib (un altro inibitore di JAK) in pazienti con AR di età pari o superiore a 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stato osservato un tasso più elevato di MACE, definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale, nonché un maggiore tasso dose-dipendente di tromboembolismo venoso, incluse TVP ed EP, con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Sono in corso valutazioni della sicurezza a lungo termine per ritlecitinib. Ritlecitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolismo. Nei pazienti con sospetto evento tromboembolico, si raccomanda la sospensione di ritlecitinib e un tempestivo riesame. Prima di iniziare la terapia nei pazienti, è necessario considerare i rischi e i benefici del trattamento con ritlecitinib.

Eventi neurologici

La distrofia assonale correlata a ritlecitinib è stata osservata in studi di tossicità cronica nei cani Beagle (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento con ritlecitinib deve essere sospeso nel caso in cui si verificano sintomi neurologici inspiegati.

Anomalie ematologiche

Il trattamento con ritlecitinib è stato associato a diminuzione dei linfociti e delle piastrine (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con ritlecitinib, i pazienti devono essere sottoposti a misurazione della conta linfocitaria assoluta (ALC) e della conta piastrinica. Il trattamento con ritlecitinib non deve essere iniziato nei pazienti con $ALC < 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ o conta delle piastrine $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Dopo l'inizio del trattamento con ritlecitinib, si raccomanda la sospensione o l'interruzione del trattamento sulla base delle anomalie riscontrate nell'ALC e nella conta delle piastrine (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda di eseguire misurazioni dell'ALC e della conta delle piastrine 4 settimane dopo l'inizio della terapia con ritlecitinib e, successivamente, in base alla normale gestione dei pazienti.

Vaccinazioni

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione nei pazienti trattati con ritlecitinib. Durante o immediatamente prima del trattamento con ritlecitinib deve essere evitata la somministrazione di vaccini vivi attenuati. Prima di iniziare il trattamento con ritlecitinib, si raccomanda che i pazienti abbiano completato tutte le vaccinazioni, comprese quelle profilattiche contro l'herpes zoster, in accordo con le linee guida vigenti sull'immunizzazione.

Anziani

I dati relativi ai pazienti di età ≥ 65 anni sono limitati. In tali pazienti, l'età sembrava costituire un fattore di rischio per una ALC ridotta.

Eccipienti con effetti noti

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale capacità di altri medicinali di influire sulla farmacocinetica di ritlecitinib

La somministrazione concomitante di più dosi da 200 mg di itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A, ha determinato un aumento dell'area sotto la curva (AUC_{inf}) di ritlecitinib di circa il 15%. Questo aumento non è considerato clinicamente significativo e, pertanto, non è necessario aggiustare la dose quando ritlecitinib è somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A.

La somministrazione concomitante di più dosi da 600 mg di rifampicina, un potente induttore degli enzimi CYP, ha determinato una riduzione dell' AUC_{inf} di ritlecitinib di circa il 44%. Questa riduzione non è considerata clinicamente significativa e, pertanto, non è necessario aggiustare la dose quando ritlecitinib è somministrato in concomitanza con induttori degli enzimi CYP.

Potenziale capacità di ritlecitinib di influire sulla farmacocinetica di altri medicinali

Più dosi da 200 mg una volta al giorno di ritlecitinib hanno determinato un aumento dell' AUC_{inf} e della C_{max} di midazolam, un substrato del CYP3A4, di circa 2,7 volte e 1,8 volte rispettivamente. Ritlecitinib è un moderato inibitore del CYP3A; si deve usare cautela con l'uso concomitante di ritlecitinib con substrati del CYP3A (ad es. chinidina, ciclosporina, diidroergotamina, ergotamina,

pimozide) in cui variazioni moderate della concentrazione possono portare alla manifestazione di gravi reazioni avverse. Devono essere prese in considerazione le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose per il substrato del CYP3A (ad es. colchicina, everolimus, tacrolimus, sirolimus).

Più dosi da 200 mg una volta al giorno di ritlecitinib hanno determinato un aumento dell' AUC_{inf} e della C_{max} della caffeina, un substrato del CYP1A2, di circa 2,7 volte e 1,1 volte rispettivamente. Ritlecitinib è un moderato inibitore del CYP1A2; si deve usare cautela con l'uso concomitante di ritlecitinib con altri substrati del CYP1A2 (ad es. tizanidina) in cui variazioni moderate della concentrazione possono portare alla manifestazione di gravi reazioni avverse. Devono essere prese in considerazione le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose per il substrato del CYP1A2 (ad es. teofillina, pirfenidone).

La somministrazione concomitante di una dose singola da 400 mg di ritlecitinib ha determinato un aumento dell' AUC_{inf} di sumatriptan (un substrato del trasportatore di cationi organici [OCT]1) di circa 1,3-1,5 volte rispetto alla dose di sumatriptan somministrata in monoterapia. L'aumento dell'esposizione a sumatriptan non è considerato clinicamente rilevante. Si deve usare cautela con l'uso concomitante di ritlecitinib con substrati di OCT1 dove lievi variazioni della concentrazione possono portare alla manifestazione di gravi reazioni avverse.

Ritlecitinib non ha prodotto variazioni clinicamente significative nelle esposizioni di contraccettivi orali (ad es. etinilestradiolo o levonorgestrel), substrati del CYP2B6 (ad es. efavirenz), substrati del CYP2C (ad es. tolbutamide) o substrati del trasportatore di anioni organici (OAT)P1B1, proteina di resistenza al cancro della mammella (*Breast Cancer Resistant Protein*, BCRP) e OAT3 (ad es. rosuvastatina).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Ritlecitinib non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e fino a 1 mese dopo la dose finale di Litfulo.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ritlecitinib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ritlecitinib è risultato teratogeno nei ratti e nei conigli a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Litfulo è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili negli animali hanno mostrato escrezione di ritlecitinib nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Litfulo è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'effetto di ritlecitinib sulla fertilità umana non è stato valutato. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità nei ratti a esposizioni clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Litfulo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono diarrea (9,2%), acne (6,2%), infezioni delle vie respiratorie superiori (6,2%), orticaria (4,6%), eruzione cutanea (3,8%), follicolite (3,1%) e capogiro (2,3%).

Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 1630 pazienti è stato trattato con ritlecitinib in studi controllati con placebo sull'alopecia areata, a rappresentare 2303 anni-paziente di esposizione. Sono stati integrati tre studi controllati con placebo (130 partecipanti con 50 mg al giorno e 213 partecipanti con placebo) per valutare la sicurezza di ritlecitinib rispetto al placebo fino a 24 settimane dopo l'inizio del trattamento.

La Tabella 2 elenca tutte le reazioni avverse osservate negli studi sull'alopecia areata controllati con placebo presentate per classificazione per sistemi e organi e frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune
Infezioni e infestazioni	Herpes zoster Follicolite Infezioni delle vie respiratorie superiori	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	
Patologie gastrointestinali	Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne Orticaria Eruzione cutanea	
Esami diagnostici	Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Conta delle piastrine diminuita Conta linfocitaria diminuita Alanina aminotransferasi aumentata $> 3 \times \text{ULN}^a$ Aspartato aminotransferasi aumentata $> 3 \times \text{ULN}^a$

a. Sono incluse le variazioni rilevate durante il monitoraggio di laboratorio

Descrizione di alcune reazioni avverse

Infezioni

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, sono state riportate infezioni complessive nel 31% dei pazienti (80,35 per 100 anni-paziente) trattati con placebo e nel 33% dei pazienti (74,53 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg. Nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, le infezioni complessive sono state riportate nel 51% dei pazienti (89,32 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore.

Tra tutti i pazienti trattati con ritlecitinib nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine, le infezioni complessive sono state riportate nel 45,4% dei

pazienti (50,02 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore. La maggior parte delle infezioni è stata di lieve o moderata gravità.

Negli studi controllati con placebo, la percentuale di pazienti che hanno riportato reazioni avverse correlate all'infezione da herpes zoster è stata dell'1,5% nel gruppo ritlecitinib 50 mg rispetto a 0 nel gruppo placebo. Tutti gli eventi di herpes zoster sono risultati non gravi; 1 paziente che riceveva ritlecitinib 200/50 mg (200 mg una volta al giorno per 4 settimane seguiti da 50 mg una volta al giorno) ha manifestato un evento di infezione da virus della varicella zoster rispondente ai criteri di infezione opportunistica (herpes zoster multidermatomero). Nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, il 2,3% dei pazienti (2,61 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore ha riportato herpes zoster. Tra tutti i pazienti trattati con ritlecitinib nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine, il tasso di herpes zoster è stato di 1,10 per 100 anni-paziente nei pazienti trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore.

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, non sono state riportate infezioni gravi nei pazienti trattati con placebo o ritlecitinib 50 mg. La proporzione e il tasso di infezioni gravi nei pazienti trattati con ritlecitinib 200/50 mg è stato dello 0,9% (2,66 per 100 anni-paziente). Nello studio AA-I, fino a 48 settimane, sono state riportate infezioni gravi nello 0,8% dei pazienti (0,86 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore. Tra tutti i pazienti trattati con ritlecitinib nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine, la proporzione e il tasso di infezione severa nei pazienti trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore è stato dello 0,8% (0,59 per 100 anni-paziente).

Infezioni opportunistiche

Infezioni opportunistiche di herpes zoster multidermatomero sono state riportate in 1 paziente (0,50 per 100 anni-paziente) trattato con ritlecitinib 200/50 mg negli studi controllati con placebo, in nessun paziente nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, e in 2 pazienti (0,09 per 100 anni-paziente) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine. I casi di herpes zoster opportunistico sono stati di lieve o moderata gravità.

Conta linfocitaria diminuita

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, e nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, il trattamento con ritlecitinib è stato associato a una diminuzione della conta linfocitaria. Gli effetti massimi sui linfociti sono stati osservati entro 4 settimane, dopodiché la conta linfocitaria è rimasta stabile a un livello inferiore con il proseguimento della terapia. Tra tutti i pazienti trattati con ritlecitinib nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine, l'ALC confermata è risultata $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ in 2 partecipanti ($< 0,1\%$) trattati con ritlecitinib 50 mg.

Conta delle piastrine diminuita

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, e nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, il trattamento con ritlecitinib è stato associato a una diminuzione della conta delle piastrine. Gli effetti massimi sulle piastrine sono stati osservati entro 4 settimane, dopodiché la conta delle piastrine è rimasta stabile a un livello inferiore con il proseguimento della terapia. Tra tutti i pazienti trattati con ritlecitinib nell'analisi integrata sulla sicurezza, compreso lo studio a lungo termine e uno studio sulla vitiligine, 1 paziente ($< 0,1\%$) trattato con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore presentava una conta delle piastrine confermata $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Aumenti della creatinfosfochinasi (CPK)

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, sono stati riportati eventi di aumento della CPK ematica in 2 pazienti (1,5%) trattati con ritlecitinib 50 mg. Nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane, sono stati riportati eventi di aumento della CPK ematica nel 3,8% dei pazienti trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore. Incrementi della CPK > 5 volte il limite superiore della norma (ULN) sono stati riportati in 2 (0,9%) dei pazienti trattati con placebo e in 5 (3,9%) dei pazienti trattati con ritlecitinib 50 mg. Nello studio AA-I, per un massimo di 48 settimane,

sono stati riportati aumenti della CPK > 5 volte ULN nel 6,6% dei pazienti trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore. La maggior parte degli aumenti si è rivelata transitoria e in nessun caso è stato necessario sospendere il trattamento.

Aumento delle transaminasi

Negli studi controllati con placebo, per un massimo di 24 settimane, sono stati riportati eventi di aumento dei valori di ALT e AST (> 3 × ULN) in 3 pazienti (0,9%) e 2 pazienti (0,6%) trattati con ritlecitinib 50 mg o dosaggio superiore, rispettivamente. La maggior parte degli aumenti si è rivelata transitoria e in nessun caso è stato necessario sospendere il trattamento.

Popolazione pediatrica

In totale, sono stati arruolati 181 adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) in studi controllati con placebo sull'alopecia areata con ritlecitinib.

Il profilo di sicurezza osservato negli adolescenti era simile a quello della popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Ritlecitinib è stato somministrato in studi controllati con placebo fino a una singola dose orale di 800 mg e dosi orali multiple di 400 mg al giorno per 14 giorni. Non sono state identificate tossicità specifiche.

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per rilevare eventuali segni e sintomi di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8). Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio con ritlecitinib. Il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

I dati di farmacocinetica (PK) fino a una singola dose orale di 800 mg in volontari adulti sani indicano che si prevede che oltre il 90% della dose somministrata venga eliminata entro 48 ore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori delle Janus chinasi (JAK), codice ATC: L04AF08

Meccanismo d'azione

Ritlecitinib inibisce irreversibilmente e selettivamente la Janus chinasi (JAK) 3 e la tirosin chinasi espressa nella famiglia del carcinoma epatocellulare (TEC) bloccando il sito di legame dell'adenosina trifosfato (ATP). In ambienti cellulari, ritlecitinib inibisce specificamente la segnalazione delle citochine che usano la catena γ comune (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21) attraverso i recettori della catena γ comune dipendenti da JAK3. Inoltre, ritlecitinib inibisce le chinasi della famiglia TEC, determinando una ridotta attività citolitica delle cellule NK e delle cellule T CD8+.

Le vie di segnalazione mediate da JAK3 e dalla famiglia TEC sono entrambe coinvolte nella patogenesi dell'alopecia areata, sebbene la fisiopatologia completa non sia ancora stata compresa.

Effetti farmacodinamici

Sottopopolazioni di linfociti

Nei pazienti con alopecia areata, il trattamento con ritlecitinib è stato associato a riduzioni precoci dose-dipendenti dei livelli assoluti di linfociti, linfociti T (CD3) e sottopopolazioni di linfociti T (CD4 e CD8). Dopo la diminuzione iniziale, i livelli si sono parzialmente ripresi e sono rimasti stabili fino a un massimo di 48 settimane. Non è stato osservato alcun cambiamento nei linfociti B (CD19) in nessun gruppo di trattamento. Si è verificata una riduzione precoce dose-dipendente delle cellule NK (CD16/56), rimasta stabile al livello inferiore fino a un massimo di 48 settimane.

Immunoglobuline

Nei pazienti con alopecia areata, il trattamento con ritlecitinib non è stato associato a variazioni clinicamente significative delle immunoglobuline (Ig)G, IgM o IgA fino alla Settimana 48, indicando la mancanza di immunosoppressione umorale sistemica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ritlecitinib sono state valutate in uno studio pivotal randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio AA-I) in pazienti con alopecia areata di età pari o superiore a 12 anni con perdita di capelli $\geq 50\%$, incluse alopecia totale e alopecia universale. In questo studio è stato inoltre valutato il rapporto dose-risposta di ritlecitinib. Il periodo di trattamento dello studio era composto di un periodo di 24 settimane controllato con placebo e di un periodo di estensione di 24 settimane. Lo studio AA-I ha valutato un totale di 718 pazienti, randomizzati a uno dei seguenti regimi di trattamento per 48 settimane: 1) 200 mg una volta al giorno per 4 settimane seguiti da 50 mg una volta al giorno per 44 settimane; 2) 200 mg una volta al giorno per 4 settimane seguiti da 30 mg una volta al giorno per 44 settimane; 3) 50 mg una volta al giorno per 48 settimane; 4) 30 mg una volta al giorno per 48 settimane; 5) 10 mg una volta al giorno per 48 settimane; 6) placebo per 24 settimane seguito da 200 mg una volta al giorno per 4 settimane e 50 mg una volta al giorno per 20 settimane oppure 7) placebo per 24 settimane seguito da 50 mg per 24 settimane.

Questo studio ha valutato come outcome primario la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un punteggio SALT (Severity of Alopecia Tool) ≤ 10 (90% o oltre di copertura del cuoio capelluto) alla Settimana 24. Inoltre, questo studio ha valutato come outcome secondario chiave la risposta dell'impressione globale del paziente sul cambiamento (Patient's Global Impression of Change, PGI-C) alla Settimana 24 ma anche, come esiti secondari, il punteggio SALT ≤ 20 (80% o oltre di copertura del cuoio capelluto) alla Settimana 24 nonché i miglioramenti nella ricrescita delle sopracciglia e/o delle ciglia alla Settimana 24.

Caratteristiche al basale

Nello studio AA-I sono stati valutati pazienti di sesso maschile o femminile di età pari o superiore a 12 anni. Tutti i pazienti presentavano alopecia areata con perdita di capelli $\geq 50\%$ (punteggio SALT ≥ 50) senza evidenza di ricrescita terminale dei capelli nei 6 mesi precedenti e con l'episodio di perdita di capelli in corso ≤ 10 anni e nessun'altra causa nota di perdita di capelli (ad es. alopecia androgenetica).

Tra tutti i gruppi di trattamento, il 62,1% era costituito da partecipanti di sesso femminile, il 68,0% da partecipanti caucasici, il 25,9% da partecipanti asiatici e il 3,8% da partecipanti neri o afroamericani. L'età media dei pazienti era di 33,7 anni e la maggior parte (85,4%) era di età adulta (≥ 18 anni). Sono stati arruolati un totale di 105 (14,6%) pazienti di età compresa tra 12 e < 18 anni e 20 (2,8%) pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Il punteggio SALT assoluto medio (DS) al basale è risultato compreso tra 88,3 (16,87) e 93,0 (11,50) tra i gruppi di trattamento; tra i pazienti senza alopecia totale/alopecia universale al basale, il punteggio SALT medio è risultato compreso tra 78,3 e 87,0. Tra i gruppi di trattamento, la maggior parte dei pazienti presentava alterazioni di sopracciglia (83,0%) e ciglia (74,7%) al basale. La durata mediana dalla diagnosi di alopecia areata è stata di 6,9 anni, mentre la durata mediana dell'episodio di alopecia areata in corso è stata di 2,5 anni. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato di alopecia totale/alopecia universale con il 46% dei pazienti

classificati come affetti da alopecia totale/alopecia universale sulla base di un punteggio SALT al basale uguale a 100.

Risposta clinica

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto una risposta SALT ≤ 10 con ritlecitinib 50 mg rispetto al placebo alla Settimana 24 (Tabella 3). Il tasso di risposta SALT ≤ 10 per ritlecitinib 50 mg è aumentato ulteriormente alla Settimana 48 (Figura 1).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto la risposta PGI-C con ritlecitinib 50 mg rispetto al placebo alla Settimana 24 (Tabella 3), con tassi di risposta in aumento fino alla Settimana 48 (Figura 1).

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti ha ottenuto una risposta SALT ≤ 20 con ritlecitinib 50 mg rispetto al placebo alla Settimana 24 (Tabella 3). Il tasso di risposta SALT ≤ 20 è aumentato ulteriormente alla Settimana 48.

Alla Settimana 24 (Tabella 3) sono stati osservati miglioramenti nella ricrescita delle sopracciglia e/o delle ciglia con ritlecitinib 50 mg tra i pazienti con alterazioni di sopracciglia e/o ciglia al basale con ulteriori aumenti osservati alla Settimana 48.

Gli effetti del trattamento alla Settimana 24 nei sottogruppi (età, sesso, etnia, area geografica, peso corporeo, durata della malattia dalla diagnosi, durata dell'episodio in corso, precedente trattamento farmacologico) sono risultati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio. Gli effetti del trattamento alla Settimana 24 nel sottogruppo con alopecia totale/alopecia universale sono risultati inferiori rispetto al sottogruppo senza alopecia totale/alopecia universale. Gli effetti del trattamento alla Settimana 24 negli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni non compiuti sono risultati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 3. Risultati di efficacia di ritlecitinib alla Settimana 24

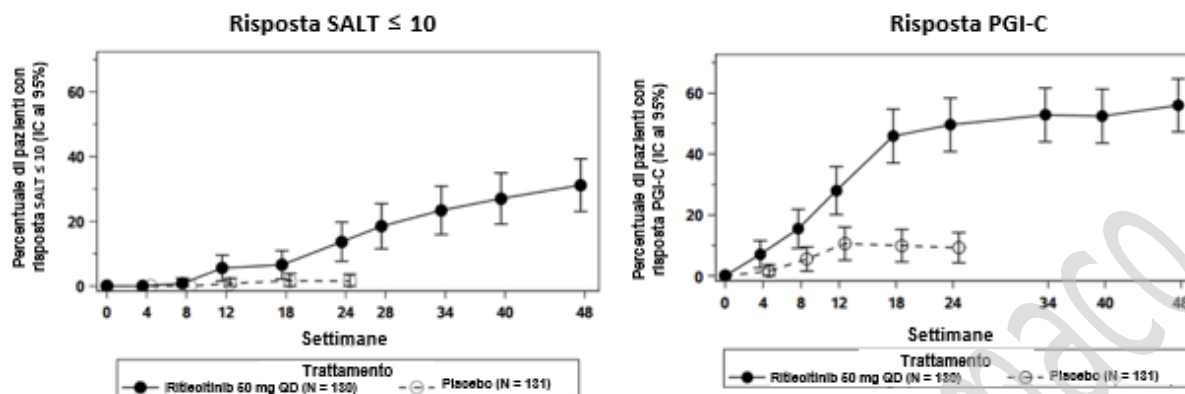
Endpoint	Ritlecitinib 50 mg una volta al giorno (N = 130) Responder in %	Placebo (N = 131) Responder in %	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)
Risposta SALT $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Risposta PGI-C ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Risposta SALT $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Risposta EBA ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Risposta ELA ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Acronimi: EBA = valutazione delle sopracciglia; ELA = valutazione delle ciglia; IC = intervallo di confidenza; N = numero totale di pazienti; PGI-C = impressione globale del paziente sul cambiamento; SALT = Severity of Alopecia Tool

- I pazienti con risposta SALT ≤ 10 presentavano una perdita di capelli $\leq 10\%$. I punteggi SALT vanno da 0 a 100, dove 0 = nessuna perdita di capelli e 100 = perdita totale di capelli.
- Statisticamente significativa con aggiustamento per la molteplicità.
- I pazienti con risposta PGI-C erano pazienti con punteggio pari a “moderatamente migliorata” o “estremamente migliorata” sulla base di una scala a 7 punti da “estremamente migliorata” a “estremamente peggiorata”.
- I pazienti con risposta SALT ≤ 20 presentavano una perdita di capelli $\leq 20\%$. I punteggi SALT vanno da 0 a 100, dove 0 = nessuna perdita di capelli e 100 = perdita totale di capelli.
- Statisticamente significativa.
- Per risposta EBA si intende un miglioramento di almeno 2 gradi rispetto al basale o un punteggio EBA normale su una scala a 4 punti in pazienti con alterazioni delle sopracciglia al basale.

- g. Per risposta ELA si intende un miglioramento di almeno 2 gradi rispetto al basale o un punteggio ELA normale su una scala a 4 punti in pazienti con alterazioni delle ciglia al basale.

Figura 1. Risposta SALT \leq 10 e PGI-C fino alla Settimana 48



Acronimi: IC = intervallo di confidenza; N = numero totale di pazienti; PGI-C = impressione globale del paziente sul cambiamento; QD = una volta al giorno; SALT = Severity of Alopecia Tool

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ritlecitinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'alopecia areata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità orale assoluta di ritlecitinib è circa del 64%. Sulla base della somministrazione orale ed endovenosa del principio attivo marcato, la quantità relativa a livello urinario (orale/endovenosa) dei composti marcati è stata circa dell'89%, a indicare un'elevata frazione assorbita (f_a). Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte entro 1 ora dopo dosi orali multiple. Il cibo non ha un impatto clinicamente significativo sull'entità dell'assorbimento di ritlecitinib, poiché un pasto ricco di grassi ha ridotto la C_{max} di ritlecitinib circa del 32% e ha aumentato l' AUC_{inf} circa dell'11%. Negli studi controllati con placebo, ritlecitinib è stato somministrato indipendentemente dai pasti (vedere paragrafo 4.2).

In vitro, ritlecitinib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della BCRP. Tuttavia, poiché ritlecitinib presenta un'elevata frazione assorbita (f_a) e la C_{max} e l' AUC aumentano in modo proporzionale alla dose (intervallo a dose singola da 20 a 200 mg), non si prevede che l'impatto di P-gp e BCRP sia significativo sull'assorbimento di ritlecitinib.

Distribuzione

Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione di ritlecitinib è di circa 74 L. Circa il 14% di ritlecitinib circolante è legato alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Il rapporto di distribuzione sangue/plasma di ritlecitinib è pari a 1,62. Ritlecitinib è un inibitore covalente che ha dimostrato di legarsi a proteine fuori bersaglio come MAP2K7, DOCK10, albumina, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 e UGT1A4, alcune delle quali possono presentare rilevanza clinica nelle interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5).

Biotrasformazione

Il metabolismo di ritlecitinib è mediato da più isoforme della glutatione S-transferasi (GST: proteine A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 GST del citosol e microsomiali transmembrana coinvolte nel metabolismo degli eicosanoidi e del glutatione [MAPEG]1/2/3) e dagli enzimi CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 e CYP2C9), senza che una singola via di eliminazione contribuisca per oltre il 25%. Pertanto, è improbabile che i medicinali che inibiscono una via metabolica selettiva abbiano un impatto sulle esposizioni sistemiche di ritlecitinib. È inoltre improbabile che specifici inibitori dei trasportatori determinino cambiamenti clinicamente rilevanti nella biodisponibilità di ritlecitinib.

In uno studio radiomarcato sull'uomo, ritlecitinib è risultata la specie circolante più diffusa (30,4% della radioattività in circolo) dopo somministrazione orale, con un metabolita M2 cisteina-coniugato elevato (16,5%), farmacologicamente inattivo.

Eliminazione

Ritlecitinib viene eliminato principalmente mediante meccanismi di eliminazione metabolica, con circa il 4% della dose escreta come principio attivo immutato nelle urine. Circa il 66% della dose di ritlecitinib radiomarcato viene escreto nelle urine e il 20% nelle feci. Dopo somministrazioni ripetute di dosi orali, lo stato stazionario è stato raggiunto approssimativamente entro il Giorno 4 per via della PK non stazionaria. I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di AUC_{τ} e C_{\max} sembravano aumentare in modo approssimativamente proporzionale alla dose fino a 200 mg con un'emivita terminale media compresa tra 1,3 e 2,3 ore.

Popolazioni particolari

Peso corporeo, sesso, genotipo, etnia ed età

L'effetto di peso corporeo, sesso, genotipo GST P1, M1 e T1, etnia ed età non è risultato clinicamente significativo sull'esposizione a ritlecitinib.

Adolescenti (da ≥ 12 a < 18 anni)

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, non si è registrata alcuna differenza clinicamente rilevante nelle esposizioni a ritlecitinib nei pazienti adolescenti rispetto agli adulti.

Pazienti pediatrici (< 12 anni)

La PK di ritlecitinib nei bambini di età inferiore a 12 anni non è stata ancora stabilita.

Compromissione renale

L' AUC_{24} e la C_{\max} nei pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] < 30 mL/min) sono risultate circa il 55% e il 44% più alte, rispettivamente, rispetto ai partecipanti abbinati con funzionalità renale normale. Questo aumento è stato confermato dall'analisi farmacocinetica di popolazione. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Ritlecitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min) o moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min). Tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti nei pazienti con compromissione renale severa, non è previsto un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a ritlecitinib in questi pazienti. L'eGFR e la classificazione dello stato della funzionalità renale dei partecipanti sono stati eseguiti utilizzando la formula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*).

Sulla base delle considerazioni di cui sopra, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. Ritlecitinib non è stato studiato in pazienti con nefropatia in stadio terminale o in pazienti sottoposti a trapianto renale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) hanno manifestato un aumento del 18,5% dell'AUC₂₄ di ritlecitinib rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale. Ritlecitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). Tuttavia, sulla base dei risultati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica moderata, non è previsto un aumento clinicamente significativo dell'esposizione a ritlecitinib in questi pazienti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.2). Ritlecitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Negli studi di tossicità preclinici sono state osservate una conta linfocitaria diminuita e una diminuzione della cellularità linfoide di organi e tessuti del sistema immunitario ed emolinfopoietico, attribuite alle proprietà farmacologiche (inibizione di JAK3/TEC) di ritlecitinib.

La somministrazione cronica di ritlecitinib a cani Beagle ha portato all'insorgenza di distrofia assonale a esposizioni sistemiche di almeno 7,4 volte l'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno (basata sull'AUC₂₄ nella frazione libera). Si presume che la distrofia assonale sia correlata al legame con proteine neuronali fuori bersaglio. Non è noto se la distrofia assonale si sia verificata nei cani a esposizioni sistemiche inferiori. A un'esposizione sistemica 33 volte superiore all'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno (basata sull'AUC₂₄ nella frazione libera), la distrofia assonale è stata associata a perdita dell'udito neurologica. Sebbene questi risultati si siano dimostrati invertiti dopo l'interruzione della somministrazione di ritlecitinib nei cani, non può essere completamente escluso un rischio per i pazienti con un regime di dosaggio cronico (vedere paragrafo 4.4).

Genotossicità

Ritlecitinib non è risultato mutageno nel test di mutagenesi effettuato sui batteri (test di Ames). Ritlecitinib non è aneugenico o clastogenico a esposizioni pari a 130 volte la dose massiva raccomandata nell'uomo (MRHD) in base all'AUC della frazione non legata sulla base dei risultati del test del micronucleo del midollo osseo di ratto *in vivo*.

Carcinogenicità

Nessuna evidenza di tumorigenicità è stata osservata nello studio di 6 mesi sui topi Tg.ras H2 a cui è stato somministrato ritlecitinib a esposizioni pari a 11 volte la MRHD in base all'AUC della frazione non legata. In uno studio di carcinogenicità sui ratti della durata di 2 anni, è stata osservata una maggiore incidenza di timomi benigni nelle femmine di ratto e di adenomi follicolari benigni della tiroide nei ratti maschi a seguito della somministrazione di ritlecitinib a esposizioni pari a 29 volte la MRHD in base all'AUC della frazione non legata. A questa esposizione a ritlecitinib, non può essere esclusa una maggiore incidenza di timomi maligni nelle femmine di ratto. Non sono stati osservati timomi correlati a ritlecitinib o adenomi follicolari tiroidei a esposizioni pari a 6,3 volte la MRHD in base all'AUC della frazione non legata.

Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Ritlecitinib non ha avuto effetti sulla fertilità del ratto femmina a esposizioni pari a 55 volte la MRHD in base all'AUC della frazione non legata. Sono stati notati effetti sulla fertilità del ratto maschio (maggiore perdita pre-impianto con conseguente minor numero di siti di impianto e corrispondente minore dimensione della cucciolata nelle femmine naïve accoppiate con maschi trattati con ritlecitinib) a un'esposizione pari a 55 volte la MRHD in base all'AUC della frazione non legata. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile a esposizioni pari a 14 volte la MRHD in base all'AUC della

frazione non legata. Nello studio sulla fertilità del ratto non sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi (conta spermatica, velocità di produzione dello sperma, motilità e morfologia) a nessuna dose.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in ratte gravide, la somministrazione orale di ritlecitinib dal 6° al 17° giorno di gestazione ha prodotto malformazioni e variazioni scheletriche fetali, nonché pesi corporei fetali inferiori, a esposizioni superiori o uguali a 49 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale a esposizioni pari a 16 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in coniglie gravide, la somministrazione orale di ritlecitinib dal 7° al 19° giorno di gestazione ha determinato un peso corporeo fetale medio inferiore e una maggiore incidenza di malformazioni viscerali, malformazioni scheletriche e variazioni scheletriche a esposizioni pari a 55 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD (vedere paragrafo 4.3). Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo embrio-fetale a esposizioni pari a 12 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD.

In uno studio sullo sviluppo pre e post-natale nei ratti, la somministrazione orale di ritlecitinib dal giorno di gestazione 6 fino al giorno di allattamento 20 ha prodotto una tossicità dello sviluppo che includeva una minore sopravvivenza post-natale, un peso corporeo della prole inferiore e ritardi secondari dello sviluppo all'esposizione pari a 41 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD (vedere paragrafo 4.3). Le femmine allevate nella generazione F1 hanno mostrato un numero medio inferiore di corpi lutei a esposizioni pari a 41 volte l'AUC della frazione non legata all'MRHD. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre e post-natale a esposizioni pari a 14 volte l'AUC della frazione non legata alla MRHD.

In uno studio di tossicità su ratti giovani, la somministrazione orale di ritlecitinib dal 10° al 60° giorno post-natale (paragonabile all'età umana infantile fino all'adolescenza) non è stata associata a effetti sul sistema nervoso o scheletrico.

Allattamento

In seguito alla somministrazione di ritlecitinib a femmine di ratto in allattamento, le concentrazioni di ritlecitinib nel latte nel tempo sono risultate superiori a quelle nel plasma, dove il rapporto medio AUC latte/plasma è risultato essere pari a 2,2 (vedere paragrafo 4.3).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula rigida

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Crospovidone
Glicerolo dibeenato

Involucro della capsula rigida

Ipromellosa (E464)
Biossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Blu brillante FCF (E133)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca concentrata
Ossido di ferro nero (E172)
Idrossido di potassio

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con disidratante in gel di silice e chiusura in polipropilene contenente 28 capsule rigide.

Blister in OPA/Al/PVC/Al contenenti 10 capsule rigide. Ogni confezione contiene 30 o 90 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio di ritlecitinib in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza sui problemi in materia di sicurezza del prodotto, in particolare per quanto riguarda le infezioni (incluso l'herpes zoster nonché le

infezioni gravi e le infezioni opportunistiche), gli eventi tromboembolici tra cui la trombosi venosa profonda, l'embolia polmonare e la trombosi arteriosa, MACE, i tumori maligni, la neurotossicità e la tossicità embrio-fetale a seguito di esposizione in utero.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ciascuno Stato membro in cui ritlecitinib è commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/i caregiver da parte dei quali è prevista la prescrizione, l'erogazione o l'utilizzo di ritlecitinib abbiano accesso a/ricevano il seguente pacchetto educativo:

Il materiale didattico per il medico contiene:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Foglio illustrativo
- Guida per operatori sanitari
- Scheda paziente (SP)

La guida per operatori sanitari contiene i seguenti elementi chiave:

- Indicazione per gli operatori sanitari di informare i pazienti dell'importanza della SP.
- *Potenziale rischio di infezioni (inclusi herpes zoster e infezioni gravi o infezioni opportunistiche)*
 - Indicazione che Litfulo non deve essere usato nei pazienti con un'infezione attiva e severa.
 - Indicazione relativa al rischio di infezioni nel corso del trattamento con Litfulo.
 - Raccomandazione di considerare i fattori di rischio per le infezioni quando si prescrive ritlecitinib, inclusi l'età avanzata e il diabete.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio di infezione con misure cliniche specifiche, ovvero a quali parametri di laboratorio fare riferimento prima di iniziare il trattamento con Litfulo, screening per la tubercolosi e per l'epatite virale nonché interruzione temporanea del trattamento con Litfulo in caso di infezione non rispondente alla terapia appropriata fino a quando l'infezione non è sotto controllo.
 - Indicazione di evitare l'uso di vaccini vivi attenuati durante o immediatamente prima del trattamento ed esempi di tali vaccini.
- *Potenziale rischio di eventi tromboembolici tra cui trombosi venosa profonda, embolia polmonare e trombosi arteriosa*
 - Indicazione relativa agli eventi di tromboembolismo venoso e arterioso, inclusi MACE, osservati negli studi su Litfulo.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio potenziale: Litfulo deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolismo. Nei pazienti con sospetto evento tromboembolico, si raccomanda la sospensione di Litfulo e un tempestivo riesame. È necessario prendere in considerazione rischi e benefici del trattamento con Litfulo prima che questo venga iniziato nei pazienti.
- *Rischio potenziale di tumori maligni*
 - Indicazione relativa ai tumori maligni, incluso il cancro della cute non melanomatoso, osservate negli studi con Litfulo.
 - Dettagli in merito alle modalità per ridurre il rischio potenziale con misure cliniche specifiche, ossia prendere in considerazione i rischi e i benefici del trattamento con Litfulo prima che questo venga iniziato nei pazienti con un tumore maligno noto o quando si considera di proseguire la terapia con Litfulo nei pazienti che sviluppano tumore maligno, raccomandazione di eseguire un esame periodico della cute per i pazienti a maggior rischio di sviluppare cancro della cute.
- *Rischio potenziale di neurotossicità*
 - Indicazione relativa alla distrofia assonale correlata a ritlecitinib osservata in studi di tossicità cronica nei cani Beagle a esposizioni sistemiche almeno 7,4 volte superiori all'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno. A un'esposizione sistemica 33 volte superiore all'esposizione prevista nei pazienti trattati con 50 mg al giorno, la distrofia assonale è stata associata a perdita dell'udito neurologica. Sebbene questi risultati si siano dimostrati invertiti dopo l'interruzione della somministrazione di ritlecitinib nei cani, non può essere completamente escluso un rischio per i pazienti con un

- regime di dosaggio cronico. I dati clinici disponibili non hanno indicato un effetto sugli esiti neurologici o audiologici.
- Dettagli su come ridurre il rischio di neurotossicità: il trattamento con Litfulo deve essere sospeso nel caso in cui si verificano sintomi neurologici inspiegati.
 - *Potenziale rischio di tossicità embriofetale a seguito di esposizione in utero*
 - Indicazione relativa alla mancata o ridotta disponibilità di dati sull'uso di Litfulo nelle donne in gravidanza.
 - Dettagli sulle modalità per ridurre il rischio di esposizione in gravidanza per le donne in età fertile sulla base di quanto segue: Litfulo è controindicato in gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace sia durante il trattamento sia per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con Litfulo. Inoltre, segnalare l'importanza di informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza sospetta o confermata.

Il pacchetto informativo per il paziente contiene:

- Foglio illustrativo
- Scheda paziente
- **La scheda paziente** contiene le seguenti informazioni chiave:
 - Descrizione di Litfulo (ad es. cos'è e a cosa serve)
 - Recapiti del medico prescrittore di Litfulo.
 - Indicazione in merito al fatto che il paziente deve portare la SP sempre con sé e mostrarla agli operatori sanitari che lo assistono (ad es. medici non prescrittori di Litfulo, operatori sanitari del pronto soccorso, ecc.).
 - Descrizione dei segni/sintomi di infezioni di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere all'operatore sanitario di riferimento:
 - Indicazione per informare i pazienti e i loro operatori sanitari sul rischio associato ai vaccini vivi quando somministrati immediatamente prima e durante la terapia con Litfulo ed esempi di tali vaccini.
 - Ricordare il rischio di tumore. Per quanto riguarda il cancro della pelle, informare il proprio medico se si nota qualsiasi nuova formazione sulla pelle.
 - Descrizione dei segni/sintomi di eventi tromboembolici tra cui coaguli di sangue nelle vene (trombosi venosa profonda), o nei polmoni (embolia polmonare) e coaguli di sangue nelle arterie (trombosi arteriosa), nel cuore (attacco di cuore), nel cervello (ictus) o nell'occhio (perdita della vista in un occhio) di cui il paziente deve essere a conoscenza, in modo da potersi rivolgere immediatamente a un operatore sanitario.
 - Indicazione in merito alla necessità di sospendere il trattamento con Litfulo nel caso in cui si verificano sintomi neurologici inspiegati.
 - Indicazione in merito alla mancata o ridotta disponibilità di dati sull'uso di Litfulo nelle donne in gravidanza.
 - Indicazione relativa alle modalità per ridurre il rischio di esposizione in gravidanza per le donne in età fertile sulla base di quanto segue:
 - Litfulo è controindicato in gravidanza; le donne in età fertile devono essere informate della necessità di usare un metodo contraccettivo efficace sia durante il trattamento sia per 1 mese dopo l'interruzione del trattamento con Litfulo. Inoltre, segnalare l'importanza di informare immediatamente il proprio medico in caso di gravidanza sospetta o confermata.
 - Ricordare di utilizzare la contraccezione, che Litfulo è controindicato durante la gravidanza e di informare il proprio medico in caso di gravidanza durante l'assunzione di Litfulo.