

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		Jeżeli 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

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących ritlecetynyb zgłaszano ciężkie zakażenia. Najczęstszymi ciężkimi zakażeniami były zapalenie wyrostka robaczkowego, zakażenie COVID-19 (w tym zapalenie płuc) i posocznica. Nie wolno rozpoczynać leczenia ritlecetynybem 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 ritlecetynybem. Leczenie należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub zakażenie oportunistyczne. Pacjent, u którego rozwinie się nowe zakażenie podczas leczenia ritlecetynybem, 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 ritlecetynybu, 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.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynybem pacjenci powinni zostać przebadani w kierunku gruźlicy. Ritlecetynybu 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).

Nie wiadomo, czy selektywne hamowanie kinazy JAK3 może być związane z działaniami niepożądanymi wynikającymi z hamowania kinaz janusowych (JAK), obejmujących głównie JAK1 i JAK2. 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 płuc, chłoniaka i NMSC, niż w grupie otrzymującej inhibitory czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*, TNF).

Dostępne są ograniczone dane kliniczne pozwalające ocenić potencjalny związek między ekspozycją na ritlecetynib a rozwojem nowotworów złośliwych. Obecnie trwają długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania. Przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony NMSC lub rak szyjki macicy należy rozważyć ryzyka i korzyści związane z leczeniem ritlecetynibem.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka skóry zaleca się okresowe badanie skóry.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACE), zakrzepica żył głębokich (ang. *deep venous thrombosis*, DVT) i zatorowość płucna (ang. *pulmonary embolism*, PE)

U pacjentów leczonych ritlecetynibem zgłaszano przypadki żylniej i tętniczej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym MACE.

Nie wiadomo, czy selektywne hamowanie kinazy JAK3 może być związane z działaniami niepożądanymi wynikającymi z hamowania JAK, obejmującymi głównie JAK1 i JAK2. 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, jak również zależny od dawki większy odsetek przypadków żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym DVT i PE, niż w grupie otrzymującej inhibitory TNF.

Prowadzone są obecnie długoterminowe oceny bezpieczeństwa stosowania ritlecetynybu. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej ritlecetynyb należy stosować z ostrożnością. U pacjentów z podejrzeniem zdarzenia zakrzepowo-zatorowego zaleca się zaprzestanie stosowania ritlecetynybu i niezwłoczne przeprowadzenie ponownej oceny. Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów należy rozważyć ryzyka i korzyści związane z leczeniem ritlecetynybem.

Zdarzenia neurologiczne

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

Nieprawidłowości hematologiczne

Leczenie ritlecetynybem wiązało się ze zmniejszeniem liczby limfocytów i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia ritlecetynybem u pacjenta należy wykonać oznaczenie ALC i liczby płytek krwi. Leczenia ritlecetynybem 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 ritlecetynybem 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 ritlecetynybem, a następnie zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania z pacjentem.

Szczepienia

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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 ritlecetynybu

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

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

Potencjalny wpływ ritlecetynybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Stosowanie ritlecetynybu 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. Ritlecetynyb jest umiarkowanym inhibitorem CYP3A. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ritlecetynybu 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 ritlecetynybu 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. Ritlecetynyb jest umiarkowanym inhibitorem CYP1A2. Należy zachować ostrożność podczas stosowania ritlecetynybu jednocześnie z innymi substratami CYP1A2 (np. tyzanidyną), 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 ritlecetynybu 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 ritlecetynybu i substratów OCT1, gdyż niewielkie zmiany stężenia mogą prowadzić do ciężkich działań niepożądanych.

Ritlecetynyb 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

Ritlecetynyb 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 ritlecetynybu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ritlecetynyb 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 ritlecetynybu 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 ritlecetynybu 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 ritlecetynybem, co odpowiada 2303 pacjentolatom ekspozycji. W celu oceny bezpieczeństwa stosowania ritlecetynybu 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 ritlecetynyb 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 45,4% pacjentów (50,02 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 1,10 na 100 pacjentolat u pacjentów leczonych ritlecetynibem 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 ritlecetynibem w dawce 50 mg, ani w grupie placebo. Odsetek i częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych ritlecetynibem 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 ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej. Wśród wszystkich pacjentów leczonych ritlecetynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym oraz dotyczącym bielactwa nabytego, odsetek i częstość ciężkich zakażeń u pacjentów leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej wyniosły 0,8% (0,59 na 100 pacjentolat).

Zakażenia oportunistyczne

Półpasiec obejmujący wiele dermatomów, należący do zakażeń oportunistycznych, wystąpił u jednego pacjenta (0,50 na 100 pacjentolat) leczonego ritlecetynibem 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 2 pacjentów (0,09 na 100 pacjentolat) leczonych ritlecetynibem 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 ritlecetynibem 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 ritlecetynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa, potwierdzona $ALC < 0,5 \times 10^3/mm^3$ wystąpiła u 2 uczestników ($< 0,1\%$) leczonych ritlecetynibem 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 ritlecetynibem 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 ritlecetynibem w zintegrowanej analizie bezpieczeństwa, w tym w badaniu długoterminowym i badaniu dotyczącym bielactwa nabytego, 1 pacjent (< 0,1%) leczony ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej miał potwierdzoną liczbę płytek krwi < $100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

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 ritlecetynibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK we krwi zgłoszono u 3,8% pacjentów leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg lub większej. Zwiększenie aktywności CPK > 5 × górna granica normy (GGN) wystąpiło u 2 (0,9%) pacjentów otrzymujących placebo i u 5 (3,9%) leczonych ritlecetynibem w dawce 50 mg. W badaniu AA-I, trwającym do 48 tygodni, zwiększenie aktywności CPK > 5 × GGN zgłoszono u 6,6% pacjentów leczonych ritlecetynibem 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 × GGN) zgłoszono odpowiednio u 3 pacjentów (0,9%) i 2 pacjentów (0,6%) leczonych ritlecetynibem 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 ritlecetynibu 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 ritlecetynib 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 ritlecetynibu. 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

Ritlecetynib 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 adenozyliny. W warunkach komórkowych ritlecetynib 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 ritlecetynib 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 ritlecetynibem 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 (lub) 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.

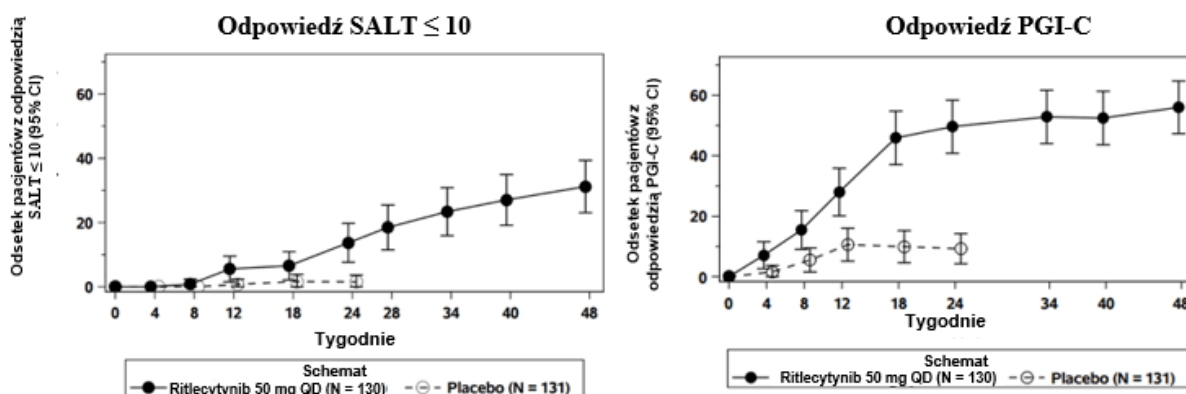
Tabela 3. Wyniki skuteczności ritlecetynybu w 24 tygodniu

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.
- 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 ritlecetynybu 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 dożylnie 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 ritlecytynibu 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 ritlecytynib. Mało prawdopodobne jest, aby specyficzne inhibitory transporterów powodowały istotne klinicznie zmiany w biodostępności ritlecytynibu.

W badaniu z zastosowaniem znakowania radioaktywnego, prowadzonym z udziałem ludzi, ritlecytynib 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

Ritlecytynib jest eliminowany głównie poprzez mechanizmy klirensu metabolicznego, przy czym około 4% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej substancji czynnej. Około 66% dawki ritlecytynibu znakowanego radioizotopem jest wydalane 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_{tau} 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 ritlecetynib.

Młodzież (w wieku od ≥ 12 do < 18 lat)

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

Dzieci (w wieku < 12 lat)

Nie określono dotychczas farmakokinetyki ritlecetynibu 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 ritlecetynibu 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 ritlecetynib 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 ritlecetynibu 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 AUC_{24} ritlecetynibu wzrosła o 18,5% w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania ritlecetynibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugh). W oparciu o wyniki uzyskane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie oczekuje się jednak klinicznie istotnego zwiększenia ekspozycji na ritlecetynib u tych pacjentów. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2). Nie badano stosowania ritlecetynibu 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) ritlecetynibu.

Długotrwałe podawanie ritlecetynibu 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 AUC_{24} 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 AUC_{24} frakcji niezwiązanej) 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 długotrwałe (patrz punkt 4.4).

Genotoksyczność

Ritlecetynib nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenności bakteryjnej (test Ames). Ritlecetynib 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 ritlecetynib 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 ritlecetynibu przy ekspozycji równej 29 razy MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej. Przy tej ekspozycji na ritlecetynib nie można wykluczyć większej częstości grasiczaków złośliwych u samic szczura. Nie odnotowano grasiczaków ani gruczolaków pęcherzykowych tarczycy związanych ze stosowaniem ritlecetynibu przy ekspozycjach równych 6,3 raza MRHD na podstawie AUC frakcji niezwiązanej.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Ritlecetynib 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 ritlecetynibu, kojarzonych z samcami, którym podawano ritlecetynib) 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 ritlecetynibu 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 ritlecetynibu 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 ritlecetynibu 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 ritlecetynibu od 10 do 60 dnia po urodzeniu (co jest porównywalne z wiekiem od niemowlęctwa do okresu młodzieńczego u ludzi) nie wiązało się z wpływem na układ nerwowy lub kostny.

Karmienie piersią

Po podaniu ritlecytynibu samicom szczura w okresie laktacji stężenie ritlecytynibu 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>.