

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 21,27 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras (cápsulas)

Cápsulas duras opacas, con cuerpo amarillo y tapa azul de aproximadamente 16 mm de largo y 6 mm de ancho, con “RCB 50” impreso en el cuerpo y “Pfizer” en negro impreso en la tapa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Litfulo está indicado para el tratamiento de la alopecia areata grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la alopecia areata.

Posología

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

La relación beneficio-riesgo del tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos de forma individual.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico después de 36 semanas.

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

Parámetros analíticos	Recomendación de seguimiento	Acción
Recuento de plaquetas	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio del tratamiento y, posteriormente, según la atención habitual al paciente.	Se debe suspender el tratamiento si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
Linfocitos		Se debe suspender el tratamiento si el RAL es $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reiniciar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor.

Abreviaturas: RAL = recuento absoluto de linfocitos

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar el tratamiento con ritlecitinib en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ o un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (ver sección 4.4).

Interrupción o suspensión del tratamiento

Si un paciente presenta una infección grave o una infección oportunista, se debe interrumpir el tratamiento con ritlecitinib hasta que se controle la infección (ver sección 4.4).

Puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento para tratar las anomalías hematológicas tal y como se describe en la tabla 1.

Si es necesario interrumpir el tratamiento, el riesgo de una pérdida importante del cabello regenerado tras una interrupción temporal del tratamiento de menos de 6 semanas es bajo.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe recomendar a los pacientes que tomen esa dosis lo antes posible a menos que falten menos de 8 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. A partir de entonces, el tratamiento se debe reanudar a la hora programada habitual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) o en pacientes con trasplante renal y, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh) (ver sección 5.2). Ritlecitinib está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. Los datos en pacientes ≥ 65 años de edad son limitados.

Población pediátrica

No se requiere ajuste de dosis en adolescentes de 12 a < 18 años de edad.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Litfulo en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Litfulo se debe tomar una vez al día con o sin alimentos.

Las cápsulas se deben tragar enteras y no se deben triturar, partir ni masticar, ya que estas formas de administración no se han estudiado en ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infecciones graves activas, incluida la tuberculosis (TB) (ver sección 4.4).
- Insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves en pacientes tratados con ritlecitinib. Las infecciones graves más frecuentes han sido apendicitis, infección por COVID-19 (incluyendo neumonía) y sepsis. No se debe iniciar el tratamiento con ritlecitinib en pacientes con una infección grave activa (ver sección 4.3).

Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento en pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis (TB)
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a zonas donde la TB o las micosis son endémicas, o
- con afecciones subyacentes que les predispongan a contraer infecciones.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar los signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con ritlecitinib. Se debe interrumpir el tratamiento si un paciente presenta una infección grave u oportunista. Un paciente que presente una nueva infección durante el tratamiento con ritlecitinib se debe someter a pruebas diagnósticas rápidas y completas adecuadas para un paciente inmunodeprimido, se debe iniciar el tratamiento antimicrobiano adecuado y se debe vigilar estrechamente al paciente. Si se interrumpe, se puede reanudar el tratamiento con ritlecitinib una vez que se controle la infección.

Dado que hay una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes y prestar atención especial a la aparición de infecciones.

Tuberculosis

Los pacientes se deben someter a pruebas de cribado de TB antes de comenzar el tratamiento con ritlecitinib. No se debe administrar ritlecitinib a pacientes con TB activa (ver sección 4.3). Se debe iniciar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con ritlecitinib en pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada previamente. En pacientes con una prueba negativa de TB latente, aún se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con ritlecitinib en aquellos pacientes con un riesgo alto de TB y se debe considerar el cribado de pacientes con un riesgo alto de TB durante el tratamiento con ritlecitinib.

Reactivación viral

Se han notificado reactivaciones virales, incluidos casos de reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster) (ver sección 4.8). Si un paciente presenta herpes zóster, se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que se resuelva el episodio.

El cribado de la hepatitis viral se debe realizar según las guías clínicas antes de comenzar el tratamiento con ritlecitinib. Los pacientes con indicios de infección por hepatitis B o C fueron excluidos de los estudios con ritlecitinib. Se recomienda monitorizar la reactivación de la hepatitis viral según las guías clínicas durante el tratamiento con ritlecitinib. Si hay evidencia de reactivación, se debe consultar a un hepatólogo.

Neoplasias malignas (incluido el cáncer de piel no melanoma)

Se han notificado neoplasias malignas, incluido el cáncer de piel no melanoma (CPNM), en pacientes en tratamiento con ritlecitinib.

Se desconoce si la inhibición selectiva de JAK3 puede estar relacionada con las reacciones adversas de la inhibición de la Janus quinasa (JAK) que se asocian mayoritariamente a JAK1 y JAK2. En un estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) como tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y CPNM con tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se dispone de datos clínicos limitados para evaluar la posible relación entre la exposición a ritlecitinib y el desarrollo de neoplasias malignas. Los estudios de seguridad a largo plazo están en curso. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ritlecitinib antes de iniciar o continuar el tratamiento en pacientes con una neoplasia maligna conocida que no sea CPNM o cáncer de cuello uterino tratados con éxito.

Se recomienda un examen periódico de la piel en pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP)

Se han notificado acontecimientos de tromboembolismo venoso y arterial, incluidos MACE, en pacientes en tratamiento con ritlecitinib.

Se desconoce si la inhibición selectiva de JAK3 puede estar relacionada con las reacciones adversas de la inhibición de la JAK que se asocian mayoritariamente a JAK1 y JAK2. En un estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) como tratamiento activo en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de MACE, definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, y una tasa más alta dosis-dependiente de tromboembolismo venoso, incluyendo TVP y EP, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Los estudios de seguridad a largo plazo con ritlecitinib están en curso. Ritlecitinib se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo. En pacientes con sospecha de un acontecimiento tromboembólico, se recomienda la suspensión de ritlecitinib y una rápida reevaluación. Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento con ritlecitinib antes de iniciar el tratamiento.

Acontecimientos neurológicos

Se ha observado distrofia axónica relacionada con ritlecitinib en estudios de toxicidad crónica en perros Beagle (ver sección 5.3). Se debe suspender el tratamiento con ritlecitinib en caso de que surjan

síntomas neurológicos sin causa aparente.

Anomalías hematológicas

El tratamiento con ritlecitinib se relacionó con la disminución de linfocitos y plaquetas (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento con ritlecitinib, se deben realizar RAL y recuentos de plaquetas. No se debe iniciar el tratamiento con ritlecitinib en pacientes con un RAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ o un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$. Después de iniciar el tratamiento con ritlecitinib, se recomienda la interrupción o suspensión del tratamiento en función de las anomalías en el RAL y en el recuento de plaquetas (ver sección 4.2). Se recomiendan RAL y recuentos de plaquetas 4 semanas después del inicio del tratamiento con ritlecitinib y, posteriormente, según la atención habitual al paciente.

Vacunas

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes en tratamiento con ritlecitinib. Se debe evitar el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados durante el tratamiento con ritlecitinib o inmediatamente antes de su inicio. Antes de iniciar el tratamiento con ritlecitinib, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas contra el herpes zóster, según las directrices de vacunación vigentes.

Pacientes de edad avanzada

Hay datos limitados en pacientes ≥ 65 años de edad. La edad pareció ser un factor de riesgo de RAL más bajo en pacientes ≥ 65 años de edad.

Excipientes con efecto conocido

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de ritlecitinib

La administración concomitante de varias dosis de 200 mg de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A, aumentó el área bajo la curva (AUC_{inf}) de ritlecitinib en aproximadamente un 15 %. Esto no se considera clínicamente significativo y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra ritlecitinib de forma concomitante con inhibidores del CYP3A.

La administración concomitante de varias dosis de 600 mg de rifampicina, un inductor potente de las enzimas CYP, disminuyó el AUC_{inf} de ritlecitinib en aproximadamente un 44 %. Esto no se considera clínicamente significativo y por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administra ritlecitinib de forma concomitante con inductores de las enzimas CYP.

Posibles efectos de ritlecitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Varias dosis de 200 mg una vez al día de ritlecitinib aumentaron el AUC_{inf} y la $\text{C}_{\text{máx}}$ de midazolam, un sustrato del CYP3A4, en aproximadamente 2,7 y 1,8 veces, respectivamente. Ritlecitinib es un inhibidor moderado del CYP3A; se debe tener precaución con el uso concomitante de ritlecitinib con sustratos del CYP3A (p. ej., quinidina, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, pimozida) donde los cambios moderados de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Se deben considerar las recomendaciones de ajuste de dosis para el sustrato del CYP3A (p. ej., colchicina, everólimus, tacrólimus, sirólimus).

Varias dosis de 200 mg una vez al día de ritlecitinib aumentaron el AUC_{inf} y la $C_{m\acute{a}x}$ de la cafeína, un sustrato del CYP1A2, en aproximadamente 2,7 y 1,1 veces, respectivamente. Ritlecitinib es un inhibidor moderado del CYP1A2; se debe tener precaución con el uso concomitante de ritlecitinib con otros sustratos del CYP1A2 (p. ej., tizanidina) donde los cambios moderados de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves. Se deben considerar las recomendaciones de ajuste de dosis para el sustrato del CYP1A2 (p. ej., teofilina, pirlfenidona).

La administración concomitante de una dosis única de 400 mg de ritlecitinib aumentó el AUC_{inf} de sumatriptán (un sustrato del transportador de cationes orgánicos [OCT]1) en aproximadamente de 1,3 a 1,5 veces en comparación con la dosis de sumatriptán administrado solo. El aumento de la exposición a sumatriptán no se considera clínicamente relevante. Se debe tener precaución con el uso concomitante de ritlecitinib con sustratos del OCT1 donde pequeños cambios de concentración pueden dar lugar a reacciones adversas graves.

Ritlecitinib no produjo cambios clínicamente significativos en las exposiciones de anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol o levonorgestrel), sustratos del CYP2B6 (p. ej., efavirenz), sustratos del CYP2C (p. ej., tolbutamida) o sustratos del transportador de aniones orgánicos (OAT)P1B1, la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el OAT3 (p. ej., rosuvastatina).

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar ritlecitinib en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento con Litfulo.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ritlecitinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Ritlecitinib fue teratogénico en ratas y conejos a dosis altas (ver sección 5.3). Litfulo está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que ritlecitinib se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Litfulo está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ritlecitinib sobre la fertilidad humana. No hubo efectos sobre la fertilidad en ratas a exposiciones clínicamente relevantes (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Litfulo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son diarrea (9,2 %), acné (6,2 %), infecciones del tracto respiratorio superior (6,2%), urticaria (4,6 %), erupción cutánea (3,8 %), foliculitis (3,1 %) y mareo (2,3 %).

Tabla de reacciones adversas

Un total de 1 630 pacientes fueron tratados con ritlecitinib en estudios de alopecia areata controlados con placebo que representan 2 303 pacientes-año de exposición. Se integraron tres estudios controlados con placebo (130 participantes tratados con 50 mg diarios y 213 participantes tratados con placebo) para evaluar la seguridad de ritlecitinib en comparación con placebo durante un máximo de 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En la tabla 2 se enumeran todas las reacciones adversas observadas en los estudios controlados con placebo de alopecia areata presentadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster Foliculitis Infecciones del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Urticaria Erupción cutánea	
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de linfocitos Aumento de alanina aminotransferasa $> 3 \times \text{LSN}^a$ Aumento de aspartato aminotransferasa $> 3 \times \text{LSN}^a$

a. Incluye cambios detectados durante el seguimiento de parámetros analíticos. LSN: límite superior normal.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, se notificaron infecciones generales en el 31 % de los pacientes (80,35 por 100 pacientes-año) tratados con placebo y en el 33 % de los pacientes (74,53 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron infecciones generales en el 51 % de los pacientes (89,32 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib.

De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo, se notificaron infecciones generales en el 45,4 % de los pacientes (50,02 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve o moderada.

En los estudios controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que notificaron una reacción adversa de herpes zóster relacionada con la infección fue del 1,5 % en el grupo de ritlecitinib 50 mg en comparación con 0 en el grupo placebo. Ningún acontecimiento de herpes zóster fue grave; 1 paciente que recibió 200/50 mg de ritlecitinib (200 mg una vez al día durante 4 semanas seguidos de 50 mg una vez al día) experimentó un acontecimiento de infección por el virus de la varicela zóster que cumplió los criterios de infección oportunista (herpes zóster multidermatómico). En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, el 2,3 % de los pacientes (2,61 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib notificaron herpes zóster. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo, la tasa de herpes zóster fue de 1,10 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib.

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, no se notificaron infecciones graves en pacientes tratados con placebo o ritlecitinib 50 mg. La proporción y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ritlecitinib 200/50 mg fue del 0,9 % (2,66 por 100 pacientes-año). En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,8 % de los pacientes (0,86 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo, la proporción y la tasa de infección grave en los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib fue del 0,8 % (0,59 por 100 pacientes-año).

Infecciones oportunistas

Se han notificado infecciones oportunistas de herpes zóster multidermatómico en 1 paciente (0,50 por 100 pacientes-año) tratado con 200/50 mg de ritlecitinib en los estudios controlados con placebo, y en ningún paciente en el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas y 2 pacientes (0,09 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo. Los casos de herpes zóster oportunista fueron de intensidad leve o moderada.

Disminución del recuento de linfocitos

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, y en el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, el tratamiento con ritlecitinib se relacionó con una disminución del recuento de linfocitos. Los efectos máximos sobre los linfocitos se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de linfocitos se mantuvo estable en un nivel más bajo con el tratamiento continuo. Entre todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo, se confirmó un RAL $< 0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en 2 participantes ($< 0,1$ %) tratados con 50 mg de ritlecitinib.

Disminución del recuento de plaquetas

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, y en el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, el tratamiento con ritlecitinib se relacionó con una disminución en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas se mantuvo estable en un nivel más bajo con el tratamiento continuo. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitiligo, 1 paciente ($< 0,1$ %) tratado con 50 mg o más de ritlecitinib tuvo un recuento de plaquetas confirmado $< 100 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Aumentos de la creatinfosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, se notificaron aumentos de CPK en sangre en 2 pacientes (1,5 %) tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron acontecimientos de aumento de CPK en sangre en el 3,8 % de los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. Se notificaron elevaciones de CPK > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 2 (0,9 %) de los pacientes tratados con placebo y en 5 (3,9 %) de los pacientes tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron elevaciones de CPK $> 5 \times$ LSN en el 6,6 % de los pacientes

tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio lugar a la suspensión del tratamiento.

Aumento de transaminasas

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, se notificaron aumentos en los valores de ALT y AST ($> 3 \times \text{LSN}$) en 3 pacientes (0,9 %) y 2 pacientes (0,6 %) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib, respectivamente. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio lugar a la suspensión del tratamiento.

Población pediátrica

Un total de 181 adolescentes (de 12 a < 18 años de edad) participaron en estudios controlados con placebo de ritlecitinib para el tratamiento de la alopecia areata.

El perfil de seguridad observado en adolescentes fue similar al de la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Ritlecitinib se administró en estudios controlados con placebo hasta una dosis oral única de 800 mg y varias dosis orales de 400 mg al día durante 14 días. No se identificaron toxicidades específicas. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). No existe un antídoto específico para la sobredosis de ritlecitinib. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Los datos de farmacocinética (FC) en voluntarios adultos sanos con una dosis oral única de hasta 800 mg, indican que se espera que más del 90 % de la dosis administrada se elimine en 48 horas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacológicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la Janus quinasa (JAK), código ATC: L04AF08

Mecanismo de acción

Ritlecitinib inhibe de forma irreversible y selectiva la Janus quinasa (JAK) 3 y la tirosina quinasa expresada en la familia del carcinoma hepatocelular (TEC, por sus siglas en inglés) mediante el bloqueo del punto de unión del trifosfato de adenosina (ATP). A nivel celular, ritlecitinib inhibe específicamente la señalización de las citoquinas de receptores con cadena γ común (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 e IL-21) a través de los receptores con cadena γ común dependientes de JAK3. Además, ritlecitinib inhibe la familia de las quinasas TEC, lo que reduce la actividad citolítica de las células NK y las células T CD8+.

Las vías de señalización mediadas por la familia JAK3 y TEC están implicadas en la patogenia de la alopecia areata, aunque aún se desconoce la fisiopatología completa.

Efectos farmacodinámicos

Subpoblaciones de linfocitos

En pacientes con alopecia areata, el tratamiento con ritlecitinib se relacionó con disminuciones iniciales dependientes de la dosis en los niveles absolutos de linfocitos, linfocitos T (CD3) y subpoblaciones de linfocitos T (CD4 y CD8). Tras el descenso inicial, los niveles se recuperaron parcialmente y se mantuvieron estables hasta las 48 semanas. No se observaron cambios en los linfocitos B (CD19) en ningún grupo de tratamiento. Hubo una disminución inicial dependiente de la dosis en las células NK (CD16/56) que se mantuvo estable en el nivel más bajo hasta la semana 48.

Inmunoglobulinas

En pacientes con alopecia areata, el tratamiento con ritlecitinib no se relacionó con cambios clínicamente significativos en la inmunoglobulina (Ig)G, IgM o IgA hasta la semana 48, lo que sugiere una ausencia de inmunodepresión humoral sistémica.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de ritlecitinib se evaluaron en un estudio pivotal, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (estudio AA-I) en pacientes con alopecia areata a partir de 12 años de edad con ≥ 50 % de pérdida del cabello, incluida la alopecia total y la alopecia universal. En este estudio también se evaluó la dosis-respuesta de ritlecitinib. El estudio contaba con un periodo controlado con placebo de 24 semanas de duración y un periodo de extensión de 24 semanas. El estudio AA-I evaluó un total de 718 pacientes que fueron aleatorizados a una de las siguientes pautas de tratamiento durante 48 semanas: 1) 200 mg una vez al día durante 4 semanas, seguido de 50 mg una vez al día durante 44 semanas; 2) 200 mg una vez al día durante 4 semanas, seguido de 30 mg una vez al día durante 44 semanas; 3) 50 mg una vez al día durante 48 semanas; 4) 30 mg una vez al día durante 48 semanas; 5) 10 mg una vez al día durante 48 semanas; 6) placebo durante 24 semanas seguido de 200 mg una vez al día durante 4 semanas y 50 mg una vez al día durante 20 semanas; o 7) placebo durante 24 semanas seguido de 50 mg durante 24 semanas.

La variable primaria de eficacia de este estudio fue la proporción de personas que alcanzaron una puntuación SALT (*Severity of Alopecia Tool*, Herramienta de Gravedad de la Alopecia) de ≤ 10 (90 % o más de cobertura del cabello del cuero cabelludo) en la semana 24. Además, este estudio evaluó como variable secundaria relevante la Respuesta de la Impresión Global de Cambio del Paciente (*Patient's Global Impression of Change*, PGI-C por sus siglas en inglés) en la semana 24 y también se evaluó como variable secundaria una puntuación SALT ≤ 20 (80 % o más de cobertura del cabello del cuero cabelludo) en la semana 24 y mejoras en la reaparición de las cejas o las pestañas en la semana 24.

Características al inicio del estudio

El estudio AA-I evaluó a pacientes hombres y mujeres a partir de 12 años de edad. Todos los pacientes presentaban alopecia areata con ≥ 50 % de pérdida del cabello (puntuación SALT [Herramienta de Gravedad de la Alopecia] ≥ 50) sin indicios de reaparición terminal de cabello en los 6 meses anteriores y con episodio actual de pérdida del cabello ≤ 10 años y ninguna otra causa conocida de pérdida del cabello (p. ej., alopecia androgénica).

En todos los grupos de tratamiento, el 62,1 % de los pacientes eran mujeres, el 68,0 % eran de raza blanca, el 25,9 % eran de raza asiática y el 3,8 % eran de raza negra o afroamericanos. La edad media de los pacientes era de 33,7 años y la mayoría (85,4 %) eran adultos (≥ 18 años). Participaron un total de 105 (14,6 %) pacientes de 12 a < 18 años y 20 (2,8 %) pacientes de 65 años de edad o mayores. La media (DE) de la puntuación SALT absoluta al inicio del estudio estaba en el rango de 88,3 (16,87) a 93,0 (11,50) en todos los grupos de tratamiento; entre los pacientes sin alopecia total/alopecia universal al inicio del estudio, la media de la puntuación SALT estaba en el rango de 78,3 a 87,0. La mayoría de los pacientes tenían cejas (83,0 %) y pestañas (74,7 %) anómalas al inicio del estudio en todos los grupos de tratamiento. La mediana de la duración desde el diagnóstico de alopecia areata era de 6,9 años y la mediana de la duración del episodio actual de alopecia areata era de 2,5 años. La aleatorización se clasificó según el estado de alopecia total/alopecia universal y el 46 % de los

pacientes se clasificaron como alopecia total/alopecia universal en función de una puntuación SALT al inicio del estudio de 100.

Respuesta clínica

Una proporción significativamente mayor de pacientes logró una respuesta SALT ≤ 10 con ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en la semana 24 (tabla 3). La tasa de respuesta SALT ≤ 10 con ritlecitinib 50 mg aumentó aún más en la semana 48 (figura 1).

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó una Respuesta de la Impresión Global de Cambio del Paciente (PGI-C) con ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en la semana 24 (tabla 3) y las tasas de respuesta continuaron aumentando hasta la semana 48 (figura 1).

Una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó una respuesta SALT ≤ 20 con ritlecitinib 50 mg en comparación con placebo en la semana 24 (tabla 3). La tasa de respuesta SALT ≤ 20 aumentó aún más en la semana 48.

Se observaron mejoras en la reaparición de las cejas o las pestañas en la semana 24 (tabla 3) con ritlecitinib 50 mg entre los pacientes con cejas o pestañas anómalas al inicio del estudio y se observaron aumentos adicionales en la semana 48.

Los efectos del tratamiento en la semana 24 en los subgrupos (edad, sexo, raza, región, peso, duración de la enfermedad desde el diagnóstico, duración del episodio actual, tratamiento farmacológico previo) fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio. Los efectos del tratamiento en la semana 24 en el subgrupo de alopecia total/alopecia universal fueron menores en comparación con el subgrupo sin alopecia total/alopecia universal. Los efectos del tratamiento en la semana 24 en los adolescentes entre 12 y menores de 18 años de edad fueron consistentes con los resultados en la población general del estudio.

Tabla 3. Resultados de eficacia de ritlecitinib en la semana 24

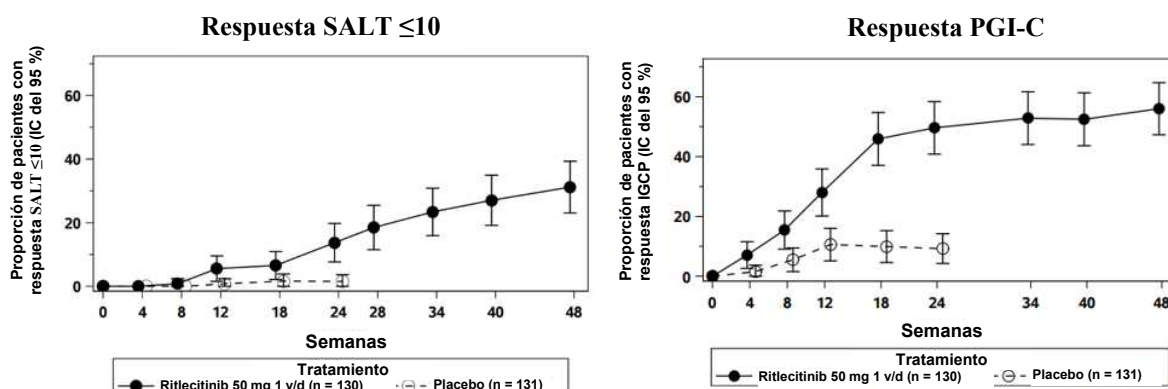
Variable de eficacia	Ritlecitinib 50 mg una vez al día (n = 130) % de pacientes que respondieron	Placebo (n = 131) % de pacientes que respondieron	Diferencia con placebo (IC del 95 %)
Respuesta SALT $\leq 10^{a,b}$	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
Respuesta PGI-C ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
Respuesta SALT $\leq 20^{d,e}$	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
Respuesta EC ^f	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
Respuesta EP ^g	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Abreviaturas: EC = evaluación de cejas; EP = evaluación de pestañas; IC = intervalo de confianza; n = número total de pacientes; PGI-C = impresión global de cambio del paciente; SALT = herramienta de gravedad de la alopecia

- Los pacientes que respondieron con SALT ≤ 10 eran pacientes con una pérdida del cabello ≤ 10 %. Las puntuaciones SALT varían de 0 a 100 siendo 0 = sin pérdida del cabello y 100 = pérdida total del cabello.
- Estadísticamente significativo con ajuste por multiplicidad.
- Los pacientes que respondieron con PGI-C eran pacientes con una puntuación de «moderadamente mejorado» o «muy mejorado» en función de una escala de 7 puntos desde «muy mejorado» hasta «muy empeorado».
- Los pacientes que respondieron con SALT ≤ 20 eran pacientes con una pérdida del cabello ≤ 20 %. Las puntuaciones SALT varían de 0 a 100 siendo 0 = sin pérdida del cabello y 100 = pérdida total del cabello.
- Estadísticamente significativa.
- La respuesta EC se define como una mejora de al menos 2 grados con respecto al valor inicial del estudio o una puntuación EC normal en una escala de 4 puntos en pacientes con cejas anómalas al inicio del estudio.

- g. La respuesta de EP se define como una mejora de al menos 2 grados con respecto al valor inicial del estudio o una puntuación EP normal en una escala de 4 puntos en pacientes con pestañas anómalas al inicio del estudio.

Figura 1. Respuesta SALT ≤ 10 y respuesta PGI-C hasta la semana 48



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; n = número total de pacientes; PGI-C = impresión global de cambio del paciente; 1 v/d = una vez al día; SALT = herramienta de gravedad de la alopecia

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ritlecitinib en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la alopecia areata (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta de ritlecitinib es de alrededor del 64 %. En función de la administración oral o intravenosa del principio activo, la recuperación urinaria relativa (oral/intravenosa) de los compuestos fue de alrededor del 89 %, lo que sugiere una fracción absorbida (f_a) elevada. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 1 hora después de varias dosis por vía oral. Los alimentos no tienen un impacto clínicamente significativo en el grado de absorción de ritlecitinib, ya que una comida rica en grasas disminuyó la $C_{máx}$ de ritlecitinib en ~ 32 % y aumentó el AUC_{inf} en ~ 11 %. En estudios controlados con placebo, ritlecitinib se administró sin tener en cuenta las comidas (ver sección 4.2).

In vitro, ritlecitinib es un sustrato de la glucoproteína P (gp-P) y la BCRP. Sin embargo, como ritlecitinib tiene una fracción absorbida elevada (f_a) y la $C_{máx}$ y el AUC aumentan de manera proporcional a la dosis (variaciones de dosis única de 20 a 200 mg), no se espera que la gp-P ni la BCRP tengan un impacto significativo en la absorción de ritlecitinib.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen de distribución de ritlecitinib es de aproximadamente 74 l. Aproximadamente el 14 % del ritlecitinib circulante se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. La relación de distribución sangre/plasma de ritlecitinib es 1,62. Ritlecitinib es un inhibidor covalente que se ha demostrado que se une a proteínas distintas de la diana molecular como MAP2K7, DOCK10, albúmina, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 y UGT1A4, algunas de las cuales pueden tener relevancia clínica en las interacciones farmacológicas (ver sección 4.5).

Biotransformación

En el metabolismo de ritlecitinib intervienen varias isoformas de la glutatión S-transferasa (GST: GST citosólica A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 y proteínas microsomales asociadas a la membrana en el metabolismo de eicosanoides y glutatión [MAPEG]1/2/3) y las enzimas CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 y CYP2C9), sin una sola vía de eliminación que contribuya con más del 25 %. Por lo tanto, es poco probable que los medicamentos que inhiben una vía metabólica selectiva afecten a las exposiciones sistémicas de ritlecitinib. Es poco probable que los inhibidores específicos de los transportadores produzcan cambios clínicamente relevantes en la biodisponibilidad de ritlecitinib.

En un estudio radiomarcado en humanos, ritlecitinib fue la sustancia circulante predominante (30,4 % de la radioactividad circulante) después de la administración oral, con un metabolito principal conjugado de cisteína M2 (16,5 %), que es farmacológicamente inactivo.

Eliminación

Ritlecitinib se elimina principalmente a través de mecanismos de aclaramiento metabólico, y aproximadamente el 4 % de la dosis se excreta en la orina como principio activo inalterado. Aproximadamente el 66 % de la dosis de ritlecitinib radiomarcado se excreta en la orina y el 20 % en las heces. Después de varias dosis orales, el estado de equilibrio se alcanzó aproximadamente el día 4 debido a que la farmacocinética no es estable. Los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de AUC_{tau} y $C_{máx}$ parecieron aumentar de manera aproximadamente proporcional a la dosis hasta 200 mg con una vida media terminal que estuvo en el rango de 1,3 a 2,3 horas.

Poblaciones especiales

Peso corporal, sexo, genotipo, raza y edad

El peso corporal, el sexo, los genotipos GST P1, M1 y T1, la raza y la edad no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a ritlecitinib.

Adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años de edad)

Según el análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones a ritlecitinib en pacientes adolescentes en comparación con los adultos.

Pacientes pediátricos (< 12 años de edad)

Aún no se ha establecido la farmacocinética de ritlecitinib en niños menores de 12 años de edad.

Insuficiencia renal

El AUC_{24} y la $C_{máx}$ en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular estimada [FGe] < 30 ml/min) fue aproximadamente un 55 % y un 44 % mayor, respectivamente, en comparación con los participantes emparejados con funciones renales normales. Esto fue confirmado por análisis FC poblacional. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas. Ritlecitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia renal leve (FGe de 60 a < 90 ml/min) o moderada (FGe de 30 a < 60 ml/min). Sin embargo, según los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia renal grave, no se espera un aumento clínicamente significativo de la exposición a ritlecitinib en estos pacientes. La FGe y la clasificación del estado de la función renal de los participantes se realizaron mediante la fórmula de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, por sus siglas en inglés).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con IRT o en receptores de trasplante renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tuvieron un aumento del 18,5 % en el AUC_{24} de ritlecitinib en comparación con los participantes con una función hepática

normal. Ritlecitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición a ritlecitinib en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

Se observaron recuentos de linfocitos disminuidos y células linfoides disminuidas en órganos y tejidos de los sistemas inmunitario y hematolinfopoyético en estudios de toxicidad preclínicos y se atribuyeron a las propiedades farmacológicas (inhibición de JAK3/TEC) de ritlecitinib.

La administración crónica de ritlecitinib a perros Beagle condujo a la aparición de distrofia axonal a exposiciones sistémicas de al menos 7,4 veces la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día (según el valor del AUC₂₄ del medicamento libre). La distrofia axonal está relacionada presuntamente con la unión a proteínas neuronales distintas de la diana molecular. Se desconoce si la distrofia axonal aparece en perros con exposiciones sistémicas más bajas. A una exposición sistémica que fue 33 veces superior a la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día (según el valor del AUC₂₄ del medicamento libre), la distrofia axonal se relacionó con pérdida de audición neural. Si bien se demostró que estos hallazgos revirtieron después de suspender la administración de ritlecitinib en perros, no se puede excluir por completo el riesgo para los pacientes con una pauta posológica crónica (ver sección 4.4).

Genotoxicidad

Ritlecitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames). Ritlecitinib no es aneugénico ni clastogénico en exposiciones iguales a 130 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre según los resultados del ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata *in vivo*.

Carcinogenicidad

No se observaron indicios de tumorigenicidad en el estudio de 6 meses en ratones Tg.ras H2 a los que se les administró ritlecitinib en exposiciones iguales a 11 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años, se observó una mayor incidencia de timomas benignos en ratas hembras y de adenomas foliculares tiroideos benignos en ratas machos después de la administración de ritlecitinib a exposiciones iguales a 29 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre. Con esta exposición a ritlecitinib, no se puede excluir una mayor incidencia de timomas malignos en ratas hembra. No se observaron timomas ni adenomas foliculares tiroideos relacionados con ritlecitinib a exposiciones iguales a 6,3 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Ritlecitinib no tuvo efectos sobre la fertilidad de las ratas hembra a exposiciones equivalentes a 55 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre. Se observaron efectos sobre la fertilidad de las ratas macho (mayor caída previa a la implantación, lo que redujo la cantidad de zonas de implantación y el correspondiente menor tamaño de la camada en hembras sin tratamiento previo que se aparearon con machos que recibieron ritlecitinib) con una exposición igual a 55 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre. No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina a exposiciones iguales a 14 veces la DMRH teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre. No se observaron efectos sobre la espermatogénesis (recuento de espermatozoides, tasa de producción de espermatozoides, motilidad y morfología) con ninguna dosis en el estudio de fertilidad en ratas.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas gestantes, la administración oral de ritlecitinib entre los días 6 y 17 de gestación dio lugar a anomalías y variaciones esqueléticas fetales y pesos corporales fetales más bajos a exposiciones mayores o iguales a 49 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH (ver sección 4.3). No hubo efectos sobre el desarrollo embriofetal a exposiciones equivalentes a 16 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH.

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejas gestantes, la administración oral de ritlecitinib entre los días 7 y 19 de gestación dio lugar a pesos corporales fetales medios más bajos y una mayor incidencia de anomalías viscerales, anomalías y variaciones esqueléticas a exposiciones iguales a 55 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH (ver sección 4.3). No hubo efectos sobre el desarrollo embriofetal a exposiciones equivalentes a 12 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la administración oral de ritlecitinib desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia dio lugar a toxicidad para el desarrollo que incluyó una menor supervivencia posnatal, menores pesos corporales de las crías y retrasos secundarios en el desarrollo a una exposición igual a 41 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH (ver sección 4.3). Las hembras criadas en la generación F1 presentaron cantidades medias más bajas de cuerpos lúteos a exposiciones iguales a 41 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH. No hubo efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal a exposiciones equivalentes a 14 veces el AUC del medicamento libre a la DMRH.

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, la administración oral de ritlecitinib entre los días 10 y 60 después del nacimiento (comparable a la edad humana desde la infancia hasta la adolescencia) no se relacionó con efectos sobre el sistema nervioso o esquelético.

Lactancia

Después de la administración de ritlecitinib a ratas lactantes, las concentraciones de ritlecitinib en la leche a lo largo del tiempo fueron superiores a las del plasma, donde se calculó que el cociente medio entre el AUC en la leche y el plasma fue de 2,2 (ver sección 4.3).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula dura

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Crospovidona
Dibehenato de glicerol

Cubierta de la cápsula dura

Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Azul brillante FCF (E133)

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Solución de amoníaco concentrada

Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante de gel de sílice y cierre de polipropileno conteniendo 28 cápsulas duras.

Blísteres de OPA/Al/PVC/Al con 10 cápsulas duras. Cada envase contiene 30 o 90 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de ritlecitinib en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos el medio de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la autoridad nacional competente.

El programa informativo tiene como objetivo aumentar la concienciación sobre los aspectos de seguridad del producto, específicamente con respecto a las infecciones (incluido el herpes zóster y las infecciones graves e infecciones oportunistas), acontecimientos tromboembólicos que incluyen

trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis arterial, MACE, neoplasia maligna, neurotoxicidad y toxicidad embriofetal tras la exposición en el útero.

El TAC garantizará que en cada Estado miembro donde se comercialice ritlecitinib, todos los profesionales sanitarios y pacientes/cuidadores que se espera que prescriban, dispensen o utilicen ritlecitinib tengan acceso al siguiente paquete informativo:

El material informativo para los médicos debe contener:

- Ficha técnica
- Prospecto
- Guía para profesionales sanitarios
- Tarjeta para el paciente (TP)

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos clave:

- Terminología para profesionales sanitarios (PS) para informar a los pacientes sobre la importancia de la TP.
- *Posible riesgo de infecciones (incluyendo herpes zóster e infecciones graves o infecciones oportunistas)*
 - Describir que no se debe utilizar Litfulo en pacientes con una infección grave activa.
 - Terminología para explicar el riesgo de infecciones durante el tratamiento con Litfulo.
 - Terminología para recomendar que se deben considerar los factores de riesgo para infecciones cuando se prescriba ritlecitinib incluyendo personas de edad avanzada y diabetes.
 - Información sobre cómo reducir el riesgo de infección con medidas clínicas concretas (qué parámetros analíticos se deben utilizar para iniciar el tratamiento con Litfulo, detección de TB y detección de hepatitis viral e interrupción temporal de Litfulo si una infección no responde al tratamiento habitual hasta que la infección está controlada).
 - Se debe evitar la terminología que indique el uso de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados durante o inmediatamente antes del tratamiento además de ejemplos de vacunas elaboradas con microorganismos vivos atenuados.
- *Posible riesgo de acontecimientos tromboembólicos, incluida la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar y la trombosis arterial*
 - Terminología para explicar que se han observado acontecimientos de tromboembolismo venoso y arterial, incluidos MACE, en estudios con Litfulo.
 - Se deben considerar los detalles de cómo reducir el posible riesgo: Litfulo se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo. En pacientes con sospecha de un acontecimiento tromboembólico, se recomienda la suspensión de Litfulo y una rápida reevaluación. Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Litfulo.
- *Posible riesgo de neoplasias*
 - Terminología para explicar que se han observado neoplasias malignas, incluidos los cánceres de piel no melanoma, en estudios con Litfulo.
 - Información sobre cómo reducir el posible riesgo con medidas clínicas concretas (que se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Litfulo antes de iniciarlo en pacientes con una neoplasia maligna conocida o al considerar continuar el tratamiento con Litfulo en pacientes que desarrollan una neoplasia maligna, y que se recomienda el examen cutáneo periódico en pacientes que tienen un mayor riesgo de cáncer de piel).
- *Posible riesgo de neurotoxicidad*
 - Terminología para explicar que se ha observado distrofia axonal, relacionada con ritlecitinib en estudios de toxicidad crónica en perros Beagle con exposiciones sistémicas de al menos 7,4 veces la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día. A una exposición sistémica que fue 33 veces superior a la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día, la distrofia axonal se relacionó con pérdida de audición neural. Si bien estos hallazgos revirtieron después de suspender la administración de ritlecitinib en perros, no se puede excluir por completo un riesgo para los pacientes con una pauta posológica crónica. Los datos clínicos disponibles no han sugerido un efecto sobre los resultados neurológicos o audiológicos.

- Información sobre cómo reducir el riesgo de neurotoxicidad y que se debe suspender el tratamiento con Litfulo en caso de que surjan síntomas neurológicos sin causa aparente.
- *Riesgo potencial de toxicidad embriofetal después de la exposición en el útero*
 - Terminología para explicar que no hay datos o estos son limitados sobre el uso de Litfulo en mujeres embarazadas.
 - Información sobre cómo reducir el riesgo de exposición durante el embarazo para mujeres en edad fértil en función de lo siguiente: Litfulo está contraindicado durante el embarazo, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos tanto durante el tratamiento como durante 1 mes después de suspender el tratamiento con Litfulo, y recomendar a las pacientes que informen a su PS inmediatamente si creen que podrían estar embarazadas o si el embarazo está confirmado.

El paquete de información para el paciente debe contener:

- Prospecto
- Tarjeta para el paciente (TP)
- **La tarjeta para el paciente** debe contener los siguientes mensajes clave:
 - Descripción de Litfulo (es decir, qué es y para qué se utiliza).
 - Datos de contacto del médico prescriptor de Litfulo.
 - Indicación de que el paciente debe llevar la TP en todo momento e informar a los PS involucrados en su asistencia (es decir, médicos que no son prescriptores de Litfulo, PS de urgencias, etc.).
 - Información sobre los signos/síntomas de infecciones que el paciente debe conocer para que pueda solicitar asistencia de su PS:
 - Terminología para asesorar a los pacientes y sus PS sobre el riesgo de las vacunas elaboradas con microorganismos vivos cuando se administran inmediatamente antes y durante el tratamiento con Litfulo con ejemplos de vacunas elaboradas con microorganismos vivos.
 - Recordatorio del riesgo de cáncer. En relación al recordatorio del riesgo de cáncer de piel, informe a su médico si observa cualquier anomalía en su piel.
 - Información sobre los signos/síntomas de acontecimientos tromboembólicos incluyendo coágulos de sangre en las venas (trombosis venosa profunda), o en los pulmones (embolia pulmonar) y coágulos de sangre en una arteria (trombosis arterial), en el corazón (infarto), en el cerebro (ictus) o en el ojo (pérdida profunda de la visión en un ojo) que el paciente debe conocer para que pueda solicitar asistencia urgente de un PS.
 - Indicación de que se debe suspender el tratamiento con Litfulo en caso de que surjan síntomas neurológicos sin causa aparente.
 - Indicación de que no hay datos o estos son limitados sobre el uso de Litfulo en mujeres embarazadas.
 - Terminología para explicar cómo reducir el riesgo de exposición durante el embarazo para mujeres en edad fértil en función de lo siguiente:
 - Litfulo está contraindicado durante el embarazo, se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos tanto durante el tratamiento como durante 1 mes después de suspender el tratamiento con Litfulo, y recomendar a las pacientes que informen a su PS inmediatamente si creen que podrían estar embarazadas o si el embarazo está confirmado.
 - Un recordatorio para usar métodos anticonceptivos, ya que Litfulo está contraindicado durante el embarazo, y para que notifiquen a su médico si se quedan embarazadas mientras toman Litfulo.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE PARA BLÍSTER DE 50 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas duras
ritlecitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

30 cápsulas duras
90 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1755/002 30 cápsulas duras
EU/1/23/1755/003 90 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL FRASCO PARA 50 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas duras
ritlecitinib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. (Consulte el prospecto para obtener más información).

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
No partir, triturar ni masticar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No ingiera el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1755/001 28 cápsulas duras

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Litfulo 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES PARA CÁPSULAS DE 50 MG

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas duras
ritlecitinib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG (como logotipo del TAC)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Litfulo 50 mg cápsulas duras ritlecitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una tarjeta del paciente que contiene información de seguridad importante que debe tener en cuenta. Conserve esta tarjeta de paciente con usted.

Contenido del prospecto

1. Qué es Litfulo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Litfulo
3. Cómo tomar Litfulo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Litfulo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Litfulo y para qué se utiliza

Litfulo contiene el principio activo ritlecitinib. Se utiliza para tratar la alopecia areata grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad. La alopecia areata es una enfermedad en la que el propio sistema inmunitario del organismo ataca a los folículos pilosos, lo que produce una inflamación que conduce a la pérdida del cabello y el vello en la cara y otras partes del cuerpo.

Litfulo actúa reduciendo la actividad de las enzimas denominadas quinasas JAK3 y TEC, que intervienen en la inflamación del folículo piloso. Esto reduce la inflamación, lo que conduce a la reaparición del pelo en pacientes con alopecia areata.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Litfulo

No tome Litfulo

- si es alérgico a ritlecitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- si tiene una infección grave en curso, incluida la tuberculosis;
- si tiene problemas graves de hígado;
- si está embarazada o en periodo de lactancia (ver la sección “Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad”).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con Litfulo si:

- tiene una infección (posibles signos pueden ser fiebre, sudoración, escalofríos, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, sangre en las flemas, pérdida de peso, diarrea, dolor de estómago, ardor al orinar, orinar con más frecuencia de lo habitual, sentirse muy cansado). Litfulo puede reducir la capacidad de su cuerpo para combatir infecciones y, por lo tanto, empeorar una infección existente o hacer que sea más probable que contraiga una nueva infección;
- tiene diabetes o tiene más de 65 años de edad, ya que puede tener un mayor riesgo de contraer infecciones.
- tiene o ha tenido tuberculosis o ha estado en contacto estrecho con alguien con tuberculosis, o si reside o viaja a regiones donde la tuberculosis es muy frecuente. Su médico le hará una prueba de tuberculosis antes de comenzar con Litfulo y puede volver a realizar dicha prueba durante el tratamiento;
- ha tenido alguna vez una infección por herpes (como varicela o culebrilla), porque Litfulo puede hacer que reaparezca. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas, ya que esto puede ser un signo de herpes;
- ha tenido alguna vez hepatitis B o hepatitis C. Su médico le hará una prueba de hepatitis antes de comenzar con Litfulo y puede volver a realizar dicha prueba durante el tratamiento;
- tiene cáncer o ha tenido cáncer; aunque no está claro si Litfulo aumenta el riesgo de cáncer, su médico analizará con usted si el tratamiento con este medicamento es apropiado y si será necesario realizar controles, incluidos controles periódicos de la piel, durante el tratamiento;
- ha tenido coágulos de sangre en las venas de las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar). Informe a su médico si tiene una pierna dolorida e hinchada, dolor en el pecho o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas;
- ha tenido coágulos de sangre en una arteria del ojo (oclusión retiniana) o del corazón (infarto de miocardio). Informe a su médico si experimenta cambios agudos en la vista (visión borrosa, pérdida parcial o total de la visión), dolor en el pecho o dificultad para respirar, ya que pueden ser signos de coágulos de sangre en las arterias;
- se ha vacunado recientemente o planea vacunarse (inmunización); esto se debe a que ciertas vacunas (vacunas elaboradas con microorganismos vivos) no se recomiendan mientras toma Litfulo. Compruebe con su médico que sus vacunas están al día y si necesita vacunas adicionales, incluida la vacuna frente al herpes, antes del tratamiento con Litfulo;
- tiene síntomas sin causa aparente originados por algún problema con el sistema nervioso mientras toma Litfulo. Su médico analizará con usted si se debe suspender el tratamiento.

Pruebas analíticas adicionales

Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar si tiene un recuento bajo de glóbulos blancos o un recuento bajo de plaquetas antes y aproximadamente 4 semanas después de empezar el tratamiento con Litfulo, y puede ajustar su tratamiento si es necesario.

Niños

Este medicamento no está aprobado para su uso en niños menores de 12 años de edad porque la seguridad y los beneficios de Litfulo no están demostrados en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Litfulo

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Litfulo si está tomando alguno de los medicamentos para tratar:

- ansiedad o trastornos del sueño (p. ej. midazolam),
- problemas del ritmo cardíaco (p. ej. quinidina),
- gota (p. ej. colchicina),
- rechazo en el trasplante de órganos (p. ej. ciclosporina, everólimus, tacrólimus y sirólimus),

- migraña (p. ej. dihidroergotamina y ergotamina),
- esquizofrenia y psicosis crónica (p. ej., pimozida),
- asma (p. ej., teofilina),
- espasmos musculares (p. ej., tizanidina),
- fibrosis pulmonar idiopática (p. ej., pirfenidona).

Litfulo puede aumentar la cantidad de estos medicamentos en la sangre.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores o si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Litfulo.

Embarazo, anticoncepción, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción en mujeres

Si es una mujer en edad fértil, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Litfulo y durante al menos un mes después de la última dosis del tratamiento. Su médico puede aconsejarle sobre los métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

No use Litfulo si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Este medicamento puede dañar al bebé en desarrollo. Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada o cree que podría haberse quedado embarazada durante el tratamiento.

Lactancia

No utilice Litfulo durante la lactancia, ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna o si los bebés lactantes se ven afectados. Usted y su médico deben decidir si dará el pecho o usará este medicamento.

Fertilidad

Se desconoce si Litfulo reduce la fertilidad en mujeres u hombres en edad fértil.

Conducción y uso de máquinas

Litfulo tiene un efecto limitado o nulo sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Litfulo contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Litfulo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día por vía oral.

Debe tragar la cápsula entera con agua. No abra, triture ni mastique la cápsula antes de tragarla, ya que puede cambiar la cantidad de medicamento que entra en su organismo.

Puede tomar la cápsula con o sin alimentos.

Si toma más Litfulo del que debe

Si toma más Litfulo del que debe, contacte con su médico. Puede sufrir algunos de los efectos adversos descritos en la sección 4.

Si olvidó tomar Litfulo

- Si olvida una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis deba tomarse en menos de 8 horas.
- Si faltan menos de 8 horas para su próxima dosis, simplemente omita la dosis olvidada y tome la siguiente dosis habitual cuando sea el momento.
- No tome una dosis doble para compensar la cápsula olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Litfulo

No debe dejar de tomar Litfulo sin consultarlo con su médico.

Si debe interrumpir el tratamiento con Litfulo durante poco tiempo (no más de 6 semanas), el riesgo de perder el cabello del cuero cabelludo es bajo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Consulte a su médico y busque ayuda médica inmediatamente si nota algún signo de:

- Herpes (herpes zóster), una erupción en la piel dolorosa con ampollas con o sin fiebre
- Habones (urticaria), una erupción en la piel con picor

Otros efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infecciones de la nariz, garganta o tráquea
- Diarrea
- Mareo
- Acné
- Erupción (aparte de la urticaria y el herpes zóster)
- Inflamación (hinchazón) de los folículos pilosos que puede causar picor o dolor (foliculitis)
- Aumento de una enzima llamada creatinfosfoquinasa, que aparece en los análisis de sangre (creatinfosfoquinasa en sangre elevada)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Recuento bajo de plaquetas, observado en un análisis de sangre (recuento de plaquetas disminuido)
- Recuento bajo de glóbulos blancos, observado en un análisis de sangre (recuento de linfocitos disminuido)
- Aumento de enzimas del hígado en la sangre (ALT y AST elevadas)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Litfulo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el frasco o el blíster después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Litfulo

- El principio activo es ritlecitinib.
Cada cápsula dura contiene tosilato de ritlecitinib equivalente a 50 mg de ritlecitinib.
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula dura: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, dibehenato de glicerol (ver sección 2 “Litfulo contiene lactosa monohidrato”).
Cubierta de la cápsula dura: hipromelosa (E464), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), azul brillante FCF (E133).
Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol, solución de amoníaco concentrada, óxido de hierro negro (E172), hidróxido de potasio.

Aspecto de Litfulo y contenido del envase

Las cápsulas duras opacas de Litfulo 50 mg tienen un cuerpo amarillo y una tapa azul de aproximadamente 16 mm de largo y 6 mm de ancho, cuyo cuerpo tiene impreso “RCB 50” y la tapa tiene impreso “Pfizer” en negro.

Las cápsulas duras de 50 mg se presentan en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno con 28 cápsulas duras o en blísteres de OPA/Al/PVC/Al con 30 o 90 cápsulas duras. El frasco contiene un desecante de gel de sílice que se utiliza para mantener secas las cápsulas. No ingiera el desecante de gel de sílice.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.