

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Litfulo 50 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller ritlecitinibtosylat motsvarande 50 mg ritlecitinib.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje hård kapsel innehåller 21,27 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering

Rekommenderad dos är 50 mg en gång dagligen.

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

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

Tabell 1. Laboratorietester och vägledning för kontroll

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

Förkortning: ALC = absolut lymfocytal

Insättning av behandling

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

Avbrott eller utsättning av behandling

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

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

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

Missade doser

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

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

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

Administreringssätt

Oral användning.

Litfulo ska tas en gång dagligen med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Ritlecitinib ska endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga för patienter

- i åldern 65 år och äldre,
- med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer (till exempel nuvarande eller tidigare långvarig rökare),
- med riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande malignitet eller tidigare malignitet).

Allvarliga infektioner

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

Riskerna och nyttan med behandling ska övervägas för patienter:

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

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

Eftersom incidensen av infektioner generellt är högre hos äldre och bland diabetiker, ska försiktighet iakttas vid behandling av äldre och diabetiker, med särskild uppmärksamhet på förekomst av infektioner. Hos patienter i åldern 65 år och äldre ska ritlecitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Tuberkulos

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

behandling mot tuberkulos fortfarande övervägas innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas för patienter som löper hög risk. Screening ska övervägas hos patienter som löper hög risk för tuberkulos under behandling med ritlecitinib.

Virusreakivering

Virusreakivering, inklusive fall av reaktivering av herpesvirus (t.ex. herpes zoster), har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om en patient utvecklar herpes zoster kan ett tillfälligt avbrott av behandlingen övervägas tills infektionen har gått över.

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

Malignitet (inklusive icke-melanom hudcancer)

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

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit (RA) i åldern 50 år och äldre med minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och NMSC, med tofacitinib jämfört med tumörnekrosfaktorhämmare (TNF-hämmare).

Hos patienter i åldern 65 år och äldre, patienter som är nuvarande eller tidigare långvariga rökare eller har andra riskfaktorer för malignitet (t.ex. nuvarande eller tidigare malignitet) ska ritlecitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Regelbunden undersökning av huden rekommenderas för alla patienter, särskilt de med riskfaktorer för hudcancer.

Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)

Händelser med MACE har rapporterats hos patienter som fått ritlecitinib.

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos RA-patienter i åldern 50 år och äldre med minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor observerades en högre frekvens av MACE, definierat som kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och icke-dödlig stroke observerades med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter i åldern 65 år och äldre, patienter som är nuvarande eller tidigare långvariga rökare och patienter med anamnes på aterosklerosrisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer ska ritlecitinib därför endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Venös tromboembolism (VTE)

Händelser med djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) har rapporterats hos patienter som får ritlecitinib.

I en stor randomiserad aktivt kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos RA-patienter i åldern 50 år och äldre med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor observerades dosberoende högre frekvens av VTE inklusive DVT och PE med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer eller riskfaktorer för malignitet (se även avsnitt 4.4 ”Allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE)” och ”Malignitet”) ska ritlecitinib endast användas om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Hos patienter med andra kända VTE-riskfaktorer än kardiovaskulära riskfaktorer eller riskfaktorer för malignitet ska ritlecitinib användas med försiktighet. Andra VTE-riskfaktorer än kardiovaskulära riskfaktorer eller riskfaktorer för malignitet inkluderar tidigare VTE, patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonsättningsbehandling, ärftlig koagulationsrubbning.

Patienter ska utvärderas regelbundet under behandling med ritlecitinib för att bedöma förändringar av VTE-risken.

Utvärdera omgående patienter med tecken och symtom på VTE och avbryt behandlingen med ritlecitinib hos patienter med misstänkt VTE, oavsett dos.

Neurologiska händelser

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

Hematologiska avvikelser

Behandling med ritlecitinib har förknippats med ett minskat antal lymfocyter och trombocyter (se avsnitt 4.8). Innan behandlingen med ritlecitinib påbörjas ska ALC och trombocyttal mätas. Behandling med ritlecitinib ska inte sättas in hos patienter med ALC $<0,5 \times 10^9$ celler/l eller ett trombocyttal $<100 \times 10^9$ celler/l. Efter insättning av behandling med ritlecitinib rekommenderas uppehåll eller utsättning av behandlingen baserat på avvikande ALC och trombocyttal (se avsnitt 4.2). Kontroll av ALC och trombocyttal rekommenderas 4 veckor efter insättning av behandlingen med ritlecitinib och därefter enligt rutinmässig patientvård.

Vaccinationer

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

Användning hos patienter i åldern 65 år och äldre

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

Med tanke på den ökade risken för MACE, maligniteter, allvarliga infektioner och totalmortalitet hos patienter i åldern 65 år och äldre ska, enligt observationer i en stor randomiserad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare), ritlecitinib endast användas hos dessa patienter om inga lämpliga behandlingsalternativ är tillgängliga.

Hjälpämnen med känd effekt

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Andra läkemedels potential att påverka ritlecitinibs farmakokinetik

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

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

Ritlecitinibs potential att påverka andra läkemedels farmakokinetik

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

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

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

Ritlecitinib orsakade inga kliniskt signifikanta förändringar av exponeringen för orala preventivmedel (t.ex. etinylestradiol eller levonorgestrel), CYP2B6-substrat (t.ex. efavirenz), CYP2C-substrat (t.ex. tolbutamid) eller substrat för organisk anjontransportör (OAT)P1B1, bröstcancerresistensprotein (BCRP) och OAT3 (t.ex. rosuvastatin).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

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

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

Tabell 2. Biverkningar

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

a. Inkluderar förändringar som upptäckts vid laboratoriekontroller.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

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

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

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

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

Opportunistiska infektioner

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

Minskat lymfocytal

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

Minskat trombocytal

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

Förhöjt kreatinfosfokinas-värde (CPK)

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

Förhöjda transaminaser

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

Pediatrisk population

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Lymfocytundergrupper

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

Immunoglobuliner

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

I denna studie utvärderades andelen deltagare som uppnådde en SALT-poäng (Severity of Alopecia Tool, verktyg för att utvärdera svårighetsgraden av alopecia) på ≤ 10 (90 % eller mer hårtäckning av hårbotten) vid vecka 24 som primärt resultat. I studien utvärderades dessutom PGI-C-svar (Patient's Global Impression of Change, patientens totala bedömning av förändring) vid vecka 24 som huvudsakligt sekundärt resultat. Vidare utvärderades SALT-poäng på ≤ 20 (80 % eller mer hårtäckning av hårbotten) vid vecka 24 och förbättring av återväxt av ögonbryn och/eller ögonfransar vid vecka 24 som sekundära resultat.

Patientkaraktistika vid studiestart (baslinjen)

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

Totalt i alla behandlingsgrupper var 62,1 % kvinnor, 68,0 % kaukasier, 25,9 % asiater och 3,8 % hade afrikansk härkomst. Den genomsnittliga åldern för patienterna var 33,7 år och majoriteten (85,4 %) var

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

Kliniskt svar

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

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

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

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

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

Tabell 3. Effektnät för ritlecitinib vid vecka 24

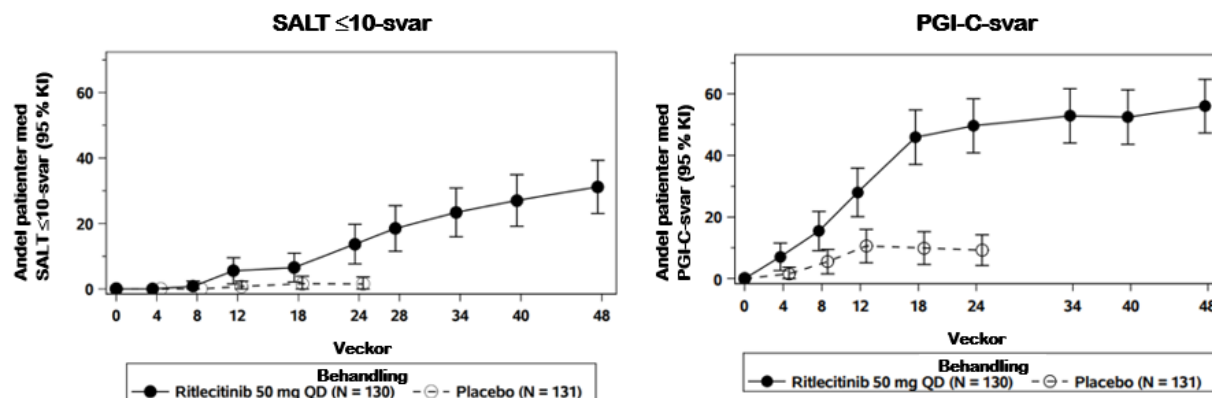
Utfallsmått	Ritlecitinib 50 mg en gång dagligen (N = 130) % med behandlingssvar	Placebo (N = 131) % med behandlingssvar	Skillnad från placebo (95 % KI)
SALT ≤ 10 -svar ^{a,b}	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C-svar ^{b,c}	49,2	9,2	40,0 (28,9; 51,1)
SALT ≤ 20 -svar ^{d,e}	23,0	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
EBA-svar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

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

- Patienter med SALT ≤ 10 -svar hade håravfall i skalpen på ≤ 10 %. SALT-poäng varierar mellan 0 och 100 där 0 = inget håravfall i skalpen och 100 = totalt håravfall i skalpen.
- Statistiskt signifikant med justering för multiplicitet.
- Patienter med PGI-C-svar hade poängen "måttlig förbättring" eller "kraftig förbättring" baserat på en 7-gradig skala från "kraftig förbättring" till "kraftig försämring".

- d. Patienter med SALT ≤ 20 -svar hade håravfall i skalpen på ≤ 20 %. SALT-poäng varierar mellan 0 och 100 där 0 = inget håravfall i skalpen och 100 = totalt håravfall i skalpen.
- e. Statistiskt signifikant.
- f. EBA-svar definieras som minst en 2-gradig förbättring från baslinjen eller normal EBA-poäng på en 4-gradig skala hos patienter med signifikant eller fullständigt håravfall av ögonbryn vid baslinjen.
- g. ELA-svar definieras som minst en 2-gradig förbättring från baslinjen eller normal ELA-poäng på en 4-gradig skala hos patienter med signifikant eller fullständigt håravfall av ögonfransar vid baslinjen.

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



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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Kroppsvikt, kön, genotyp, etnisk tillhörighet och ålder

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

Ungdomar (≥12 till <18 år)

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

Barn (<12 år)

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion hade en 18,5 % ökning av AUC₂₄ för ritlecitinib jämfört med deltagare med normal leverfunktion. Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion. Baserat på resultat som erhöles från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion förväntas emellertid ingen kliniskt signifikant ökning av

ritlecitinib-exponeringen hos dessa patienter. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Ritlecitinib har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmäntoxicitet

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

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

Gentoxicitet

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

Karcinogenicitet

Inga tecken på tumörigenicitet observerades hos 6-månaders Tg.rasH2-möss som fick ritlecitinib vid exponeringar som är lika med 11 gånger MRHD baserat på obunden AUC. I en 2 år lång karcinogenicitetsstudie på råttor observerades en högre incidens av godartade tymom hos honråttor och godartade follikulära adenom i sköldkörteln hos hanråttor efter administrering av ritlecitinib vid exponeringar motsvarande 29 gånger MRHD baserat på obunden AUC. Vid denna exponering för ritlecitinib kan en högre incidens av maligna tymom i råttor av honkön inte uteslutas. Inga ritlecitinib-relaterade tymom eller follikulära adenom i sköldkörteln observerades vid exponeringar motsvarande 6,3 gånger MRHD baserat på obunden AUC.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

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

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

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

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

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

Amning

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i hård kapsel

Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Glyceroldibehenat

Den hårda kapselns hölje

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

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Koncentrerad ammoniaklösning
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.9.2026

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