UYARI:
CİDDİ ENFEKSİYONLAR, MORTALİTE, MALİGNİTE, MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR (MAKO) VE TROMBOZ

CİDDİ ENFEKSİYONLAR
LİTFULO ile tedavi edilen hastalarda, hastaneye yatış veya ölüme yol açabilecek ciddi enfeksiyonların gelişmesi açısından risk artmıştır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Bu enfeksiyonların geliştiği hastaların çoğu, eş zamanlı olarak metotreksat veya kortikosteroidler gibi immünsupresanlar kullanmaktaydı.

Eğer ciddi bir enfeksiyon gelişirse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar LİTFULO'ya ara veriniz.

Bildirilen enfeksiyonlar aşağıdakileri içerir:
Pulmoner veya ekstrapulmoner hastalık ile ortaya çıkabilen aktif tüberküloz. Aktif tüberkülozlu hastalara LİTFULO verilmemelidir. Hastalar, LİTFULO kullanmadan önce ve tedavi sırasında latent tüberküloz açısından test edilmelidir. Latent enfeksiyon tedavisi, LİTFULO kullanımından önce değerlendirilmelidir.

Kriptokokoz ve pnömositoz dahil olmak üzere invazif fungal enfeksiyonlar.
Herpes zoster dahil olmak üzere bakteriyel, viral enjeksiyonlar ve fırsatçı patojenlerin neden olduğu diğer enfeksiyonlar.

Kronik veya tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda, tedaviye başlanmadan önce LİTFULO ile tedavinin risk ve yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu testi negatif çıkan hastalarda olası tüberküloz gelişimi de dahil olmak üzere LİTFULO ile tedavi süresince ve tedaviden sonra belirti ve semptomların gelişimi açısından hastalar yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

MORTALİTE
En az bir kardiyovasküler (KV) risk faktörü bulunan, 50 yaş ve üzeri romatoid artrit (RA) hastalarında başka bir janus kinaz (JAK) inhibitörü ile tümör nekroz faktörü (TNF) blokerlerini karşılaştıran geniş, randomize, pazarlama sonrası güvenlilik çalışmasında, ani kardiyovasküler ölümler dahil olmak üzere JAK inhibitörü ile tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksek gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).

MALİGNİTELER
LİTFULO ile tedavi edilen hastalarda maligniteler gözlenmiştir. Başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında, TNF blokeri ile karşılaştırıldığında daha yüksek malignite (melanom dışı cilt kanserleri (MDCK) hariç) oranı gözlenmiştir. Halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır (bkz. bölüm 4.4).

MAJÖR KARDİYOVASKÜLER ADVERS OLAYLAR
TNF blokeri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli (RA) hastalarda, daha yüksek oranda majör kardiyovasküler advers olaylar (MAKO) (kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme) gözlenmiştir. Halihazırda sigara içen veya geçmişte sigara içmiş hastalar ek yüksek risk altındadır. Miyokard enfarktüsü veya inme geçirmiş olan hastalarda LİTFULO'ya ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

TROMBOZ
İnflamatuar koşulları tedavi etmek için kullanılan JAK inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda derin ven trombozu (DVT), pulmoner emboli (PE) ve arteriyel trombozun da dahil olduğu tromboz olayları meydana gelmiştir. Bu advers olayların çoğu ciddidir ve bazıları ölümle sonuçlanmıştır. TNF blokerleri ile karşılaştırıldığında başka bir JAK inhibitörü ile tedavi edilen en az bir kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri romatoid artritli hastalarda daha yüksek oranda tromboz gözlenmiştir. Risk altındaki hastalar için LİTFULO'dan kaçınınız. Tromboz semptomları olan hastalarda LİTFULO'ya ara verilmeli ve derhal değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

LİTFULO® 50 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 50 mg ritlesitinibe eşdeğer ritlesitinib tosilat içerir.

Yardımcı maddele(ler):

Her bir sert kapsül 21,27 mg laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) içerir.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsüller.

Sarı gövdesi üzerinde siyah mürekkeple radyal "RCB 50" baskısı ve mavi kapağı üzerinde siyah mürekkeple radyal "Pfizer" baskısı bulunan ve beyaz-kirli beyaz ila açık pembe arası toz içeren, boyut numarası 3 olan opak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

LİTFULO, yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri adölesanlarda şiddetli alopesi areata tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 5.1).

Diğer JAK inhibitörleri, biyolojik immünomodülatörler ve siklosporin gibi potent immunsüpresifler ile birlikte kullanılması uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

LİTFULO tedavisi, alopesi areata tanı ve tedavisi konusunda deneyimli bir sağlık mesleği mensubu tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen LİTFULO dozu, günde bir 50 mg'dır.

Tedavinin yarar ve riskleri düzenli aralıklarla bireysel olarak tekrar değerlendirilmelidir.

36 hafta sonra yeterli terapötik fayda görüldüğüne dair herhangi bir kanıt görülmez ise LİTFULO tedavisinin sonlandırılması değerlendirilmelidir.

Laboratuvar izleme

Tablo 1: Laboratuvar ölçümleri ve izleme kılavuzu

Laboratuvar ölçümü	İzleme kılavuzu	Aksiyon
Trombosit sayısı	Tedavi başlamadan önce, tedavi başladıktan 4 hafta sonra ve ardından rutin hasta yönetimine uygun olarak	Trombosit sayısı $<50 \times 10^3/mm^3$ ise tedavi kesilmelidir.
Lenfositler		MLS $<0,5 \times 10^3/mm^3$ ise tedavi durdurulmalıdır ve MLS bu değerin üstüne çıktığında tekrar başlatılabilir.

MLS: Mutlak lenfosit sayısı

Tedavinin başlatılması
Trombosit sayısı $<100\times10^3/mm^3$, mutlak lenfosit sayısı (MLS) $<0,5 \times10^3/mm^3$ olan hastalarda LİTFULO tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tedaviye ara verilmesi veya bırakılması
Hastada ciddi bir enfeksiyon veya fırsatçı enfeksiyon ortaya çıkması durumunda enfeksiyon kontrol altına alınana kadar LİTFULO ile tedaviye ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Tedaviye ara verilmesi veya bırakılması Tablo 1'de tariflenen hematolojik anormalliklerin yönetilmesi için gerekli olabilir.

Tedaviye ara verilmesi gerekliyse, 6 haftadan az bir süre boyunca tedaviye geçici bir süre ara vermenin kafa derisinde yeniden çıkan saçı kaybetme açısından riski düşük olduğu bilinmelidir.

Atlanan doz
Bir dozun atlanması durumunda hastaya dozun mümkün olan en kısa sürede alınması tavsiye edilmelidir. Ancak bir sonraki doza 8 saatten az zaman kaldı ise hasta atladığı dozu almamalı, dozları planlanmış normal zamanında almaya devam etmelidir.

Uygulama şekli

Oral yoldan kullanılır. LİTFULO, yemeklerle birlikte veya ayrı olarak günde bir kez bol su ile alınmalıdır. Kapsüller bütün olarak yutulmalı ve ezilmemeli, bölünmemeli ya da çiğnenmemelidir. Bu metodlar klinik denemelerde çalışılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği
Hafif, orta derece veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2).

Ritlesitinib, son evre böbrek hastalığı (ESRD) olan veya böbrek nakli yapılan hastalarda

araştırılmamıştır. Bu nedenle bu hastalarda kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği
Hafif (Child Pugh A) veya orta derece (Child Pugh B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 5.2). LİTFULO, şiddetli (Child Pugh C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon
65 yaş ve üzeri hastalar için doz ayarlaması gerekmez. Bu hasta grubunda sınırlı veri mevcuttur.

Pediyatrik popülasyon
12 ila 18 yaş altı adölesanlar için doz ayarlaması gerekmez.

12 yaşın altındaki çocuklarda LİTFULO'nun güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye/maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Tüberkülozun (TB) da dahil olduğu aktif ciddi enfeksiyonlar (bkz. bölüm 4.4).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.2).
- Gebelik ve laktasyon (bkz. bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ritlesitinib aşağıdaki hasta gruplarında yalnızca uygun başka bir alternatif tedavi yoksa kullanılmalıdır:
- 65 yaş ve üstü hastalar,
- Mevcut durumda sigara kullanan veya geçmişte uzun süre sigara kullanmış hastalar,
- Diğer kardiyovasküler veya malignite risk faktörlerine sahip olan hastalar,
- Yukarıda listelenenlerin dışında venöz tromboemboli (VTE) risk faktörlerine sahip olan hastalar.

<u>Ciddi enfeksiyonlar</u>

LİTFULO alan hastalarda ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. En sık görülen ciddi enfeksiyonlar apandisit, COVID-19 (pnömoni dahil) ve sepsis olmuştur. Aktif, ciddi bir enfeksiyona sahip hastalarda LİTFULO ile tedaviye başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Aşağıdaki hastalarda tedavinin riskleri ve faydaları değerlendirilmelidir:

- Kronik veya tekrarlayan (nüks eden) enfeksiyonu olan hastalar,
- TB'ye maruz kalmış hastalar,
- Ciddi veya fırsatçı enfeksiyon öyküsü olan hastalar,
- Tüberküloz veya mikozların endemik olduğu bölgelerde yaşayan ya da bu tür bölgelere seyahat eden hastalar veya
- Kendilerini enfeksiyona yatkın hale getirebilecek altta yatan rahatsızlıkları olan hastalar.

Hastalar, LİTFULO tedavisi sırasında ve sonrasında enfeksiyon bulgu ve belirtilerinin gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Bir hastada ciddi veya fırsatçı bir enfeksiyon gelişirse tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. LİTFULO tedavisi sırasında yeni bir enfeksiyon gelişen bir hasta, bağışıklığı baskılanmış bir hasta için uygun olan hızlı ve eksiksiz bir tanısal test etme işleminden geçmelidir, uygun antimikrobiyal tedavi başlatılmalıdır ve hasta yakından izlenmelidir. Ara verilmesi halinde, enfeksiyon kontrol edildikten sonra LİTFULO'ya devam edilebilir.

Genel olarak yaşlı hastalarda ve diyabetik popülasyonda enfeksiyon insidansı daha yüksek olduğu için bu iki grup hastanın tedavisinde dikkatli olunmalı ve özellikle enfeksiyon gelişimine karşı dikkat edilmelidir.

Tüberküloz
Hastalarda, LİTFULO tedavisine başlanmadan önce TB için tarama yapılmalıdır. Aktif TB'li hastalara LİTFULO verilmemelidir (bkz. bölüm 4.3). Yeni bir latent TB veya daha önceden tedavi edilmemiş latent TB tanısı konan hastalarda LİTFULO tedavisine başlanmadan önce anti-TB tedavisine başlanmalıdır. LİTFULO ile tedaviye başlanmadan, latent TB testi negatif olan yüksek risk altındaki hastalar için, anti-TB tedavisi göz önünde bulundurulmalı ve yüksek risk altındaki hastalarda LİTFULO ile tedavi sırasında TB açısından tarama yapılması değerlendirilmelidir.

Viral reaktivasyon
Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda herpes virüs (herpes zoster (zona) gibi) reaktivasyonu olguları da dahil olmak üzere viral reaktivasyon bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastada herpes zoster (zona) gelişmesi durumunda epizod çözümlenene kadar tedaviye geçici olarak ara verilmesi düşünülebilir.

LİTFULO ile tedaviye başlanmadan önce klinik kılavuzlara uygun şekilde viral hepatit taraması gerçekleştirilmelidir. Hepatit B veya C enfeksiyonu bulgusu olan hastalar, LİTFULO ile yapılan çalışmaların dışında tutulmuşlardır. LİTFULO ile tedavi sırasında klinik kılavuzlara uygun şekilde viral hepatit reaktivasyonu bakılması önerilir. Eğer reaktivasyon belirtileri var ise karaciğerde uzmanlaşmış bir hekime danışılmalıdır.

<u>Malignite (melanom dışı cilt kanseri dahil)</u>

LİTFULO alan hastalarda melanom dışı cilt kanseri (MDCK) de dahil olmak üzere maligniteler bildirilmiştir.

Selektif JAK3 inhibisyonunun, özellikle JAK1 ve JAK2'yi etkileyen Janus Kinaz (JAK) inhibisyonu sonucu ortaya çıkan advers etkiler ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. En az bir ek kardiyovasküler risk faktörü olan 50 yaş ve üzeri tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) kullanan romatoid artrit (RA) hastalarında yapılan randomize aktif kontrollü büyük bir çalışmada, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile daha yüksek oranda malignite; özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri (MDCK) gözlenmiştir.

Ritlesitinibe maruziyet ve malignite gelişimi arasındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmek için sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Uzun dönem güvenlilik değerlendirmesi devam etmektedir. Başarılı bir şekilde tedavi edilmiş MDCK veya serviks kanseri dışında bilinen bir malignitesi olan hastalarda tedaviye başlanmadan veya devam edilmeden önce LİTFULO tedavisinin riskleri ve faydaları değerlendirilmelidir.

Cilt kanseri riski yüksek olan hastalar için periyodik cilt muayenesi yapılması önerilir.

Majör advers kardiyovasküler olaylar (MAKO), derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE)

LİTFULO alan hastalarda, Majör kardiyovasküler olay dahil olmak üzere, venöz ve arteriyel tromboemboli olayları bildirilmiştir.

Selektif JAK3 inhibisyonunun, özellikle JAK1 ve JAK2'yi etkileyen Janus Kinaz (JAK) inhibisyonu sonucu ortaya çıkan advers etkiler ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir.

50 yaş ve üstü ve en az bir ek kardiyovasküler risk faktörüne sahip RA'lı hastalarda yapılan büyük bir randomize aktif-kontrollü çalışmasında, TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MAKO) görünme oranı daha yüksektir. Ayrıca TNF inhibitörü alan hastalara kıyasla tofasitinib kullananlarda DVT ve PE dahil venöz tromboemboli olayların da görünme oranı doza bağlı olarak daha yüksektir.

LİTFULO'nun uzun dönem güvenlilik değerlendirmesi devam etmektedir. Tromboemboli açısından bilinen risk faktörleri olan hastalarda LİTFULO dikkatli kullanılmalıdır. Tromboembolik olaylardan şüphe edilen hastalarda LİTFULO kullanımı durdurulmalı ve tekrar bir değerlendirme yapılmalıdır. Hastalarda tedaviye başlanmadan önce LİTFULO tedavisinin riskleri ve faydaları değerlendirilmelidir.

Nörolojik olaylar

Beagle cinsi köpeklerde yapılan kronik toksisite çalışmalarında LİTFULO'nun neden olduğu aksonal distrofi gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Açıklanamayan nörolojik semptomların görülmesi durumunda LİTFULO tedavisi durdurulmalıdır.

Hematolojik anormallikler

LİTFULO tedavisi, lenfositlerdeki ve trombositlerdeki azalmalar ile ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). LİTFULO ile tedaviye başlanmadan önce, MLS ve trombosit sayımları gerçekleştirilmelidir. MLS sayısı $<0,5 \times 10^3/mm^3$ veya trombosit sayısı $<100 \times 10^3/mm^3$ olan hastalarda LİTFULO ile tedaviye başlanmamalıdır. LİTFULO ile tedaviye başlandıktan sonra, MLS ve trombosit sayımı anormalliklerine göre tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2). MLS ve trombosit sayımlarının, LİTFULO ile tedaviye başladıktan 4 hafta sonra ve daha sonra rutin hasta yönetimine göre gerçekleştirilmesi önerilir.

Aşılama

LİTFULO alan hastalarda aşıya verilen yanıta ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. LİTFULO tedavisi sırasında veya tedaviden hemen önce canlı zayıflatılmış aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır. LİTFULO'ya başlanmadan önce hastaların, güncel aşılama kılavuzlarına uygun şekilde profilaktik herpes zoster (zona) aşıları da dahil olmak üzere tüm aşılamaların tamamlanması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon
65 yaş ve üzeri hastalar için sınırlı veri mevcuttur. 65 yaş ve üzeri hastalarda düşük MLS açısından yaşın bir risk faktörü olduğu görülmüştür.

Yardımcı Maddeler

Bu tıbbi ürün laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, total laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin ritlesitinibin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazolün 200 mg'lık çoklu dozlarının birlikte uygulanması, ritlesitinibin eğri altında kalan alan $(EAA)_{inf}$ değerini yaklaşık olarak %15 artırmıştır. Bu klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmez ve bu nedenle LİTFULO'nun CYP3A inhibitörleriyle birlikte uygulanması doz ayarlaması gerektirmez.

CYP enzimlerinin güçlü bir uyarıcısı olan rifampisinin 600 mg'lık çoklu dozlarının birlikte uygulanması, ritlesitinibin EAA_{inf} değerini yaklaşık olarak %44 azaltmıştır. Bu klinik açıdan anlamlı olarak kabul edilmez ve bu nedenle LİTFULO'nun CYP enzimlerinin uyarıcılarıyla birlikte uygulanması doz ayarlaması gerektirmez.

Ritlesitinibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme potansiyeli

Günde bir kez uygulanan 200 mg'lık ritlesitinibin çoklu dozları, midazolamın EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık olarak 2,7 ve 1,8 kat artırmıştır. Ritlesitinib, orta derecede bir CYP3A inhibitörüdür; küçük konsantrasyon değişikliklerinin ciddi advers reaksiyonlara yol açabileceği CYP3A substratları (örn. kinidin, siklosporin, dihidroergotamin, ergotamin, pimozid) ile ritlesitinibin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. CYP3A substratı (örn. kolşisin, everolimus, takrolimus, sirolimus) için doz ayarlama önerileri dikkate alınmalıdır.

Günde bir kez uygulanan 200 mg'lık ritlesitinibin çoklu dozları, kafeinin EAA_{inf} ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık olarak 2,7 ve 1,1 kat artırmıştır. Kafein maruziyetindeki bu artışların klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir. Ritlesitinib, orta derecede bir CYP1A2 inhibitörüdür; diğer CYP1A2 substratları (örn. tizanidin) ile ritlesitinibin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır çünkü küçük konsantrasyon değişiklikleri ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir. CYP1A2 substratı (örn. teofilin, pirferidon) için doz ayarlama önerileri dikkate alınmalıdır.

Tekli 400 mg'lık ritlesitinib dozunun sumatriptan (bir organik katyon taşıyıcı [OCT]1 substratı) ile birlikte uygulanması, tek başına verilen sumatriptan dozuna kıyasla sumatriptanın EAA_{inf} değerini yaklaşık olarak 1,3 ila 1,5 kat artırmıştır. Sumatriptan maruziyetindeki artışın klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmemektedir. OCT1 substratları ile ritlesitinibin eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır çünkü küçük konsantrasyon değişiklikleri ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir.

Ritlesitinib; oral kontraseptiflerin (örn. etinil östradiol veya levonorgestrel), CYP2B6 substratlarının (ör. efavirenz), CYP2C substratlarının (örn. tolbutamid) veya organik anyon taşıyıcı (OAT)P1B1, meme kanseri direnç proteini (BCRP) ve OAT3 (ör. rosuvastatin)

substratlarına maruziyette klinik açıdan anlamlı değişikliklere yol açmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkin hastalarda yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
LİTFULO, doğum kontrol yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavinin ardından 4 haftaya kadar etkili bir doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi
Ritlesitinibin gebe kadınlarda kullanımıyla ilgili veri mevcut değildir ya da veriler sınırlıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme sistemi üzerine toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Ritlesitinib, yüksek dozda sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik bulunmuştur (bkz. bölüm 5.3).

LİTFULO, gebelik sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi
Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik/toksikolojik veriler ritlesitinibin anne sütüne geçtiğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Yenidoğanlar/bebekler için risk göz ardı edilemez. LİTFULO, emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği / Fertilite
Ritlesitinibin insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Klinik açıdan ilgili maruziyetlerde sıçanlarda fertilite üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

LİTFULO'nun araç kullanımı üzerine etkisi hiç yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir ve büyük ölçüde kişinin duyarlılığına bağlıdır. Ancak hastaların araç kullanmadan önce bu riskten haberdar edilmesi gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık bildirilen advers reaksiyonlar ishal (%9,2), akne (%6,2), üst solunum yolu enfeksiyonları (%6,2), ürtiker (%4,6), döküntü (%3,8), folikülit (%3,1) ve sersemlik (%2,3) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halindeki listesi

3.751 hasta maruziyet yılını temsil eden toplam 1630 hasta, ritlesitinib ile tedavi görmüştür. Tedavi başlatıldıktan sonra 24 haftaya kadar plaseboya kıyasla ritlesitinibin güvenliliğini

değerlendirmek amacıyla üç plasebo kontrollü çalışma birleştirilmiştir (günde bir kez 50 mg alan 130 katılımcı ve plasebo alan 213 katılımcı).

Alopesi areata plasebo kontrollü çalışmalarında gözlemlenen, sistem organ sınıfı ve şu kategoriler kullanılarak sıklığa göre sunulan advers reaksiyonlar listelenmektedir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Herpes zoster (zona), folikülit, üst solunum yolu enfeksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: İshal

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın: Akne, ürtiker, döküntü

Araştırmalar
Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz düzeylerinde artış
Yaygın olmayan: Trombosit sayısında azalma, lenfosit sayısında azalma, alanin aminotransferaz düzeylerinde artış > 3 × ULN[a] (normalin üst sınırı), aspartat aminotransferaz düzeylerinde artış > 3 × ULN[a]

[a] laboratuvar incelemesi sırasında belirlenen değişiklikleri içerir.

Seçilen advers reaksiyonları açıklanması

Enfeksiyonlar
Plasebo kontrollü araştırmalarda 24 haftaya kadar, plasebo ile tedavi edilen hastaların % 31'inde (100 hasta yılı başına 80,35) ve LİTFULO 50 mg ile tedavi edilen hastaların %33'ünde (100 hasta yılı başına 74,53) genel enfeksiyonlar bildirilmiştir. AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar, LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların %51'inde (100 hasta yılı başına 89,32) enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Uzun dönem çalışma ve vitiligo üzerine yapılan bir çalışma da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde 50 mg veya daha yüksek bir doz LİTFULO ile tedavi edilen hastaların % 56,3'ünde (100 hasta yılı başına 45,3) genel enfeksiyonlar bildirilmiştir. Enfeksiyonların çoğu hafif veya orta şiddettedir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda herpes zoster ile ilişkilendirilen enfeksiyon ile ilgili advers etki bildiren hastaların yüzdesi ritlesitinib 50 mg ile tedavi edilen hastalarda % 1,5 iken plasebo grubunda 0'dır. Tüm herpes zoster olayları ciddi olmayan olaylardır. LİTFULO 200/50 mg (4 hafta boyunca günde bir kez 200 mg ve sonrasında günde 1 kez 50 mg) alan 1 hasta, fırsatçı enfeksiyon (çoklu-dermatomal herpes zoster) kriterini sağlayan varisella zoster virus enfeksiyonu geçirmiştir. AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar, LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların %2,3'ünde (100 hasta yılı başına 2,61) herpes

zoster bildirilmiştir. LİTFULO ile tedavi edilen tüm hastalarda, uzun vadeli çalışma ve vitiligo çalışması da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde, ritlesitinib 50 mg veya daha yüksek dozda tedavi edilen hastalarda herpes zoster insidansı 100 hasta yılı başına 1,05 olarak belirlenmiştir.

Plasebo kontrollü araştırmalarda 24 haftaya kadar, plasebo veya ritlesitinib 50 mg ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde ciddi enfeksiyon raporlanmamıştır. LİTFULO 200/50 mg ile tedavi edilen hastalarda görünen ciddi enfeksiyonların oranı ve sıklığı %0,9'dur (100 hasta yılı başına 2,66). AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar, ritlesitinib 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların %0,8'inde (100 hasta yılı başına 0,86) ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. LİTFULO ile tedavi edilen tüm hastalarda, uzun vadeli çalışma ve vitiligo çalışması da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde, ritlesitinib 50 mg veya daha yüksek dozda tedavi edilen hastalarda ciddi enfeksiyonların oranı ve sıklığı %1,3'tür (100 hasta yılı başına 0,57).

Fırsatçı enfeksiyonlar

Plasebo kontrollü araştırmalarda, multi-dermatomal herpes zoster fırsatçı enfeksiyonu LİTFULO 200/50 mg ile tedavi edilen hastaların 1'inde (100 hasta yılı başına 0,50) rapor edilirken, AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar hiç bildirilmemiştir ve uzun vadeli çalışma ve vitiligo çalışması da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde, LİTFULO 50 mg veya daha yüksek dozda tedavi edilen hastaların 4 tanesinde (100 hasta yılı başına 0,12) raporlanmıştır. Fırsatçı herpes zoster olgularının çoğu hafif veya orta şiddettedir.

Düşük lenfosit sayısı

24 haftaya kadar plasebo kontrollü çalışmalarda ve AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar ritlesitinib tedavisi lenfosit sayısında azalma ile ilişkilendirilmiştir. Lenfositler üzerindeki en yüksek etkiler 4 hafta içinde gözlenmiş, ardından lenfosit sayısı devam eden tedaviyle daha düşük bir seviyede stabil kalmıştır. Uzun dönem çalışma ve vitiligo üzerine yapılan bir çalışma da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde LİTFULO 50 mg ile tedavi edilen 3 hastada (%0,2) doğrulanmış MLS <0,5 x $10^3/mm^3$ görülmüştür.

Düşük trombosit sayısı
24 haftaya kadar plasebo kontrollü araştırmalarda ve AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar LİTFULO tedavisi trombosit sayısında düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Trombosit üzerindeki en yüksek etkiler 4 hafta içinde gözlenmiş, ardından trombosit sayısı, devam eden tedaviyle daha düşük bir seviyede stabil kalmıştır. Uzun dönem çalışma ve vitiligo üzerine yapılan bir çalışma da dahil olmak üzere birleştirilmiş güvenlilik analizinde LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen 2 hastada (%0,1) doğrulanmış trombosit sayısı <100x$10^3/mm^3$ olmuştur.

Kreatin fosfokinaz (CPK) artışları
24 haftaya kadar plasebo kontrollü araştırmalarda LİTFULO 50 mg ile tedavi edilen hastaların 2 tanesinde (%1,5) kan CPK artışı olayları bildirilmiştir. AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların % 3,8'inde kan CPK artışı bildirilmiştir. CPK artışı >5 x ULN plasebo ile tedavi edilen hastalardan 2'sinde (%0,9) ve LİTFULO 50 mg ile tedavi edilen hastaların 52'inde (%3,9) raporlanmıştır. AA-I çalışmasında 48 haftaya kadar CPK artışı >5 x ULN LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların %6,6'sında raporlanmıştır. Çoğu artış geçicidir ve tedavinin bırakılmasına neden olmamıştır.

Transaminaz artışları
24 haftaya kadar plasebo kontrollü araştırmalarda LİTFULO 50 mg veya daha yüksek bir doz ile tedavi edilen hastaların sırasıyla 3 (%0,9) ve 2 (%0,6) tanesinde artmış ALT ve AST değerleri (>3 x ULN) bildirilmiştir. Çoğu artış geçicidir ve tedavinin bırakılmasına neden olmamıştır.

Özel popülasyonlar için ek bilgi:

Pediyatrik popülasyon

Ritlesitinib alopesi areata çalışmalarına toplam 181 adölesan (12 ila 18 yaş altı) kaydedilmiştir.

Adölesanlarda gözlemlenen güvenlilik profili, yetişkin popülasyonundaki profile benzer olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Ritlesitinib, plasebo kontrollü çalışmalarda 14 gün boyunca 800 mg'lık tekli oral (ağız yoluyla alınan) bir doza ve 400 mg'lık çoklu oral doza kadar uygulanmıştır. Herhangi bir spesifik toksisite tanımlanmamıştır. Doz aşımı olması durumunda hastanın yan etkilerin (bkz. bölüm 4.8) bulgu ve belirtileri açısından izlenmesi önerilir. Ritlesitinib doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 800 mg'lık tek bir oral doza kadar olan farmakokinetik (PK) verileri, uygulanan dozun %90'ından fazlasının 48 saat içinde elimine edilmesinin beklendiğini göstermektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosüpresanlar, Janus-ilişkili kinaz (JAK) inhibitörleri

ATC kodu: L04AF08

Etki mekanizması

LİTFULO, adenozin trifosfat (ATP) bağlanma bölgesini bloke ederek hepatosellüler karsinom (TEC) ailesinde eksprese edilen Janus kinaz (JAK) 3'ü ve tirozin kinazı geri dönüşümsüz ve seçici olarak inhibe eder. Hücresel ortamlarda ritlesitinib, JAK3'e bağlı ortak-γ zinciri reseptörleri aracılığıyla γ-ortak sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 ve IL-21) sinyalleşmesini spesifik olarak inhibe eder. Ek olarak, LİTFULO TEC kinaz ailesini inhibe ederek NK hücrelerinin ve CD8+ T hücrelerinin sitolitik aktivitesinin azalmasına neden olur.

JAK3 ve TEC ailesi aracılı sinyal yolaklarının her ikisi de alopesi areata patogenezinde yer almaktadır, ancak patofizyoloji hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Lenfosit alt grupları
Alopesi areata hastalarında LİTFULO tedavisi, mutlak lenfosit seviyelerinde, T lenfositlerinde (CD3) ve T lenfosit alt gruplarında (CD4 ve CD8) doza bağımlı erken azalmalarla ilişkilendirilmiştir. İlk azalmanın ardından, seviyeler kısmen geri kazanılmış ve 48 haftaya kadar stabil kalmıştır. B lenfositlerinde (CD19) hiçbir tedavi grubunda değişiklik gözlemlenmemiştir. NK hücrelerinde (CD16/56) doza bağımlı erken azalma olmuş ve 48. haftaya kadar düşük seviyede stabil kalmıştır.

İmmünoglobülinler
Alopesi areata bulunan hastalarda ritlesitinib tedavisi, 48. haftaya kadar İmmünoglobulin (Ig) G, IgM veya IgA'da klinik açıdan anlamlı değişikliklerle ilişkilendirilmemiştir, bu da sistemik hümoral immünsüpresyon olmadığını işaret etmektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

LİTFULO'nun etkililiği ve güvenliliği; alopesi totalis ve alopesi üniversalis de dahil olmak üzere saç derisinde ≥%50 dökülme olan 12 yaş ve üzeri alopesi areata hastaları üzerinde yapılan pivotal, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (çalışma AA-I) değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ritlesitinibin doz cevabı da değerlendirilmiştir. Çalışma tedavi dönemi plasebo kontrollü 24 haftalık bir dönem ve 24 haftalık bir uzatma döneminden oluşmuştur. Çalışma AA-I'de, 48 hafta boyunca aşağıdaki tedavi rejimlerinden birine randomize edilen toplam 718 hasta değerlendirilmiştir: 1) 4 hafta boyunca günde bir kez 200 mg, ardından 44 hafta boyunca günde bir kez 50 mg; 2) 4 hafta boyunca günde bir kez 200 mg, ardından 44 hafta boyunca günde bir kez 30 mg; 3) 48 hafta boyunca günde bir kez 50 mg; 4) 48 hafta boyunca günde bir kez 30 mg; 5) 48 hafta boyunca günde bir kez 10 mg; 6) 24 hafta boyunca plasebo, ardından 4 hafta boyunca günde bir kez 200 mg ve 20 hafta boyunca günde bir kez 50 mg veya 7) 24 hafta boyunca plasebo, ardından 24 hafta boyunca günde bir kez 50 mg.

Bu çalışmada, 24. haftada SALT (Alopesi Şiddeti Aracı) skoru ≤ 10 (%90 veya daha fazla kafa derisinin saçlanması) olan deneklerin oranı primer sonuç olarak değerlendirilmiştir. Ek olarak, bu çalışma 24. haftada Hastanın Global Değişim İzlenimi (PGI-C) yanıtını temel sekonder sonuç olarak değerlendirmiş ve ayrıca 24. haftada SALT skorunun ≤ 20 (%80 veya daha fazla kafa derisinin saçlanması) olmasını ve 24. haftada kaşların ve/veya kirpiklerin yeniden çıkmasındaki iyileşmeleri sekonder sonuçlar olarak değerlendirmiştir.

Temel özellikler

AA-I çalışmasında 12 yaş ve üzeri erkek veya kadın hastalar değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda önceki 6 ay içerisinde yeniden terminal saç büyüme kanıtı olmaksızın ≥%50 saç derisinde dökülme olan (SALT [Alopesi Şiddeti Aracı] ≥50) ve ≤ 10 yıldır devam eden mevcut saç derisi dökülmesi epizodu olan ve saç dökülmesinin bilinen başka bir nedeni olmayan (örn. androgenetik alopesi) alopesi areata mevcut idi.

Tüm tedavi gruplarının %62,1'i kadın, %68'i Beyaz, %25,9'u Asyalı ve %3,8'i Siyahi veya Afrika Kökenli Amerikalıdır. Hastaların ortalama yaşı 33,7'dir ve çoğunluğu (%85,4) yetişkindir (≥18 yaş). 12 ila <18 yaşındaki toplam 105 (%14,6) hasta ve 65 yaş ve üzeri 20 (%2,8) hasta kaydedilmiştir. Tedavi grupları arasında ortalama (SD) başlangıç düzeyi mutlak SALT skoru, 88,3 (16,87) ila 93,0 (11,50) arasında değişmiştir; başlangıç düzeyinde alopesi totalis/alopesi üniversalis olmayan hastalar arasında ortalama SALT skoru 78,3 ila 87,0 arasında değişmiştir. Tedavi grupları arasında başlangıçta hastaların çoğunluğunda anormal kaşlar (%83,0) ve kirpikler (%74,7) vardır. Alopesi areata tanısından itibaren medyan süre 6,9 yıl ve mevcut alopesi areata epizodunun medyan süresi 2,5 yıl olmuştur. Randomizasyon, alopesi totalis/alopesi üniversalis durumuna göre basamaklandırılmıştır ve hastaların %46'sı 100'lük başlangıç düzeyi SALT skoruna dayalı olarak alopesi totalis/alopesi üniversalis olarak sınıflandırılmıştır.

Klinik yanıt

24. haftada plaseboya kıyasla LİTFULO 50 mg ile anlamlı derecede daha yüksek oranda hasta SALT ≤ 10 yanıtı elde etmiştir (Tablo 2). Ritlesitinib 50 mg için SALT ≤ 10 yanıt oranı 48. haftada daha da artmıştır (Şekil 1).

24. haftada plaseboya kıyasla LİTFULO 50 mg ile hastaların önemli ölçüde daha büyük bir oranı Hastanın Global Değişim İzlenimi (PGI-C) yanıtı elde etmiştir (Tablo 2) ve yanıt oranları 48. hafta boyunca artmaya devam etmiştir (Şekil 1).

24. haftada plaseboya kıyasla LİTFULO 50 mg ile anlamlı derecede anlamlı derecede daha yüksek oranda hasta SALT ≤ 20 yanıtı elde etmiştir (Tablo 2). SALT ≤ 20 yanıt oranı 48. haftada daha da artmıştır.

Başlangıçta anormal kaş ve/veya kirpikleri olan hastalar arasında LİTFULO 50 mg ile 24. haftada kaş ve/veya kirpiklerin yeniden çıkmasında iyileşmeler görülmüştür (Tablo 2) ve 48. haftada daha fazla artış görülmüştür.

24. haftada alt gruplardaki tedavi etkileri (yaş, cinsiyet, ırk, bölge, kilo, tanıdan bu yana hastalık süresi, mevcut atak süresi, önceki farmakolojik tedavi) genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıydı. 24. haftada alopesi totalis/alopesi üniversalis alt grubunda tedavi etkileri alopesi totalis/alopesi üniversalis olmayan alt gruba kıyasla daha düşüktü. Yaşları 12 ila 18'in altında olan ergenlerde 24. haftadaki tedavi etkileri genel çalışma popülasyonundaki sonuçlarla tutarlıydı.

Tablo 2. 24. haftada LİTFULO'nun etkililik sonuçları

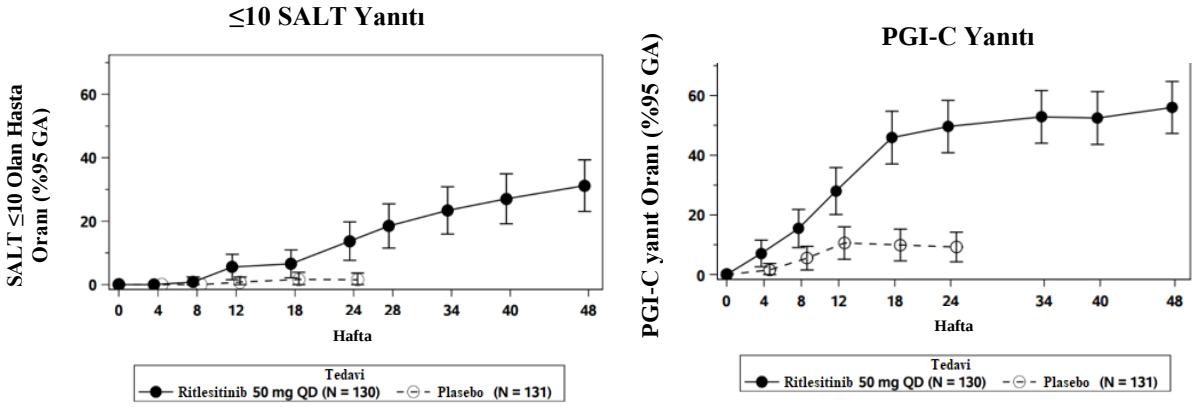
	Günde 1 kez 50 mg LİTFULO (N=130) yanıt veren %'si	**Plasebo (N=131) yanıt veren %'si**	**Plaseboya göre fark (%95 GA)**
≤10 SALT yanıtı[a,b]	13,4	1,5	11,9 (5,4; 18,3)
PGI-C yanıtı[b,c]	49,2	9,2	40 (28,9; 51,1)
≤20 SALT yanıtı[d,e]	23	1,6	21,4 (13,4; 29,5)
KŞD yanıtı[f]	29	4,7	24,3 (14,8; 34,5)
KRD yanıtı[g]	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)

Kısaltmalar: KŞD = Kaş değerlendirmesi; KRD = Kirpik değerlendirmesi; GA = Güven aralığı; N = Toplam hasta

sayısı; PGI-C= Hastanın Global Değişim İzlenimi; SALT = Alopesi Şiddeti Aracı.

a. SALT ≤10 yanıtı verenler, ≤%10 oranında saç dökülmesi olan hastalar olmuştur. SALT skorları, 0 ila 100 arasında değişmekte olup 0 = Saç dökülmesi yok ve 100 = Tam saç dökülmesi şeklindedir.
b. Multiplisite için ayarlama yapılarak, istatistiksel açıdan anlamlı ölçüde farklı.
c. PGI-C cevap sağlayıcılar "orta derecede iyileşme görünen" veya " ileri düzeyde iyileşme görünen" skorlarına sahip hastalardır. Skorlama 7 puan üzerinden olup " ileri düzeyde iyileşme görünen"'den "ileri düzeyde kötüleşen"'e kadardır.
d. SALT ≤20 yanıtı verenler, ≤%20 oranında saç dökülmesi olan hastalar olmuştur. SALT skorları, 0 ila 100 arasında değişmekte olup 0 = Saç dökülmesi yok ve 100 = Tam saç dökülmesi şeklindedir.
e. İstatistiksel açıdan anlamlı
f. Kaş değerlendirmesi (KŞD) yanıtı, başlangıçta kaşları anormal olan hastalarda 4 puanlık bir ölçekte başlangıca göre en az 2 derece iyileşme veya normal KŞD skoru olarak tanımlanır.
g. Kirpik değerlendirmesi (KRD) yanıtı, başlangıçta kirpikleri anormal olan hastalarda 4 puanlık bir ölçekte başlangıca göre en az 2 derece iyileşme veya normal KRD skoru olarak tanımlanır.

Şekil 1. 48 hafta boyunca ≤10 SALT ve PGI-C yanıtı



Kısaltmalar: GA = Güven aralığı; N = Toplam hasta sayısı; PGC-I= Hastanın Global Değişim İzlenimi; QD = Günde bir kez; SALT = Alopesi Şiddeti Aracı

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

Ritlesitinibin mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %64'tür. İşaretli etkin maddenin oral ve intravenöz uygulamasına dayanarak, işaretli bileşiklerin bağıl idrar geri kazanımı (oral/intravenöz) yaklaşık %89'dur, bu da yüksek oranda emildiğini (fa) gösterir. Pik plazma konsantrasyonlarına çoklu oral dozları takiben 1 saat içinde ulaşılır. Yüksek yağlı bir öğün ritlesitinib C_{maks} değerini ~%32 oranında azalttığından ve EAA_{inf} değerini ~%11 oranında artırdığından, yiyeceklerle beraber alınmasının emilen ritlesitinib üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Plasebo kontrollü çalışmalarda, ritlesitinib öğünlere bağımsız olarak uygulanmıştır (bkz. bölüm 4.2).

In vitro olarak ritlesitinib, P-glikoprotein (P-gp) ve BCRP'nin bir substratıdır. Bununla birlikte, ritlesitinib, dozla orantılı bir şekilde hem C_{maks} hem de EAA artışlarıyla (20 - 200 mg tek doz aralığı) emilen yüksek bir fraksiyona (fa) sahip olduğundan, P-gp ve BCRP'nin ritlesitinib emilimi üzerinde anlamlı bir etkisi olması beklenmemektedir.

Dağılım

İntravenöz uygulamadan sonra ritlesitinibin dağılım hacmi yaklaşık olarak 74 L'dir. Dolaşımdaki ritlesitinibin yaklaşık olarak %14'ü plazma proteinlerine özellikle albumine bağlanır. Ritlesitinib kan/plazma dağılım oranı 1,62'dir. Ritlesitinib, MAP2K7, DOCK10,

albümin, CYP1A2, CYP3A, UGT1A1 ve UGT1A4 gibi hedef dışı proteinlere bağlandığı gösterilen kovalent bir inhibitördür ve bunların bazıları ilaç etkileşimlerinde klinik öneme sahip olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Biyotransformasyon
Ritlesitinib metabolizmasına Glutatyon S-Transferazın çoklu izoformlarıyla (GST: sitozolik GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 ve Eikosanoid ve Glutatyon metabolizmasında yer alan mikrozomal Zar İlişkili Proteinler [MAPEG]1/2/3) ve CYP enzimleriyle (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 ve CYP2C9) aracılık edilir ve %25'ten fazla katkıda bulunan tek bir klirens yolu bulunmaz. Bu nedenle, selektif bir metabolik yolu inhibe eden tıbbi ürünlerin ritlesitinibin sistemik maruziyetlerini etkilemesi olası değildir. Spesifik taşıyıcı inhibitörlerinin ritlesitinibin biyoyararlanımında klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açması olası değildir.

İnsanlar üzerinde yapılan radyoaktif işaretli bir çalışmada, ritlesitinib oral uygulamadan sonra farmakolojik olarak etkisiz olan majör bir sistein konjugatı metaboliti M2 (%16,5) ile birlikte en yaygın tür olmuştur (dolaşımdaki radyoaktivitenin %30,4'ü).

Eliminasyon
Ritlesitinib öncelikli olarak metabolik klirens mekanizmaları ile elimine edilir, dozun yaklaşık olarak %4'ü idrar yoluyla değişmemiş etkin madde olarak atılır. Radyoaktif işaretli ritlesitinib dozunun yaklaşık olarak %66'sı idrar ve %20'si dışkı yoluyla atılır. Ortalama terminal yarılanma ömrü 1,3 ila 2,3 saat aralığındadır.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum
Çoklu oral dozları takiben, sabit olmayan FK nedeniyle 4. günde kararlı hale ulaşılmıştır. EAA_{tau} ve C_{maks} kararlı hal FK parametrelerinin, 200 mg doza kadar orantılı bir şekilde arttığı görülmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Özel Popülasyonlar

Vücut ağırlığı, cinsiyet, genotip, ırk ve yaş
Vücut ağırlığı, cinsiyet, GST P1, M1 ve T1 genotipi, ırk ve yaşın ritlesitinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Adölesanlar (≥12 ila <18 yaş)
Popülasyon FK analizine dayanarak, adölesan hastalarda yetişkinlere kıyasla ritlesitinib maruziyetlerinde klinik açıdan anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Pediyatrik (<12 yaş)
12 yaşın altındaki çocuklarda ritlesitinibin FK'sı henüz belirlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dk.), gözlemlenen EAA_{24} ve C_{maks} değeri böbrek işlevleri normal olan eşleştirilmiş katılımcılardaki EAA_{24} ve C_{maks} değerine kıyasla sırasıyla %55 ve % 44 daha yüksektir. Bu popFK analizi ile konfirme edilmiştir. Bu farklar klinik açıdan anlamlı kabul edilmez. Ritlesitinib; hafif (eGFR 60 ila <90 mL/dk.) veya orta (eGFR 30 ila <60 mL/dk.) derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Fakat şiddetli böbrek yetmezliği

hastalarından elde edilen sonuçlara göre hafif-orta şiddetli böbrek yetmezliği hastalarında ritlesinitib maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir artış beklenmemektedir. Katılımcıların eGFR ve böbrek işlevi durumu sınıflandırması, Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) formülü kullanılarak yapılmıştır.

Yukarıdaki hususlara dayalı olarak hafif, orta veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ritlesitinib, ESRD hastalarında veya böbrek nakli alıcılarında araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Orta derece (Child Pugh B) karaciğer bozukluğu olan hastalar, karaciğer işlevi normal olan katılımcılara kıyasla ritlesitinib EAA_{24} değerinde %18,5 oranında bir artış yaşamışlardır. Ritlesitinib; hafif (Child Pugh A) karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır. Fakat orta şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarından elde edilen sonuçlara göre hafif şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında ritlesinitib maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir artış beklenmemektedir. Hafif veya orta derece karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (bkz. bölüm 4.2). Ritlesitinib, şiddetli (Child Pugh C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır (bkz. bölüm 4.3).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisite
Klinik dışı toksisite çalışmalarında lenfosit sayılarında azalma ve bağışıklık ve hematolenfopoetik sistemlerin organ ve dokularının lenfoid hücreselliğinde azalma gözlenmiş ve ritlesitinibin farmakolojik özelliklerine (JAK3/TEC inhibisyonu) bağlanmıştır.

Beagle cinsi köpeklere ritlesitinibin kronik uygulanması, günde 50 mg ile tedavi edilen hastalarda beklenen maruziyetin en az 7,4 katı sistemik maruziyette aksonal distrofi oluşumuna yol açmıştır (bağlı olmayan EAA_{24}'e göre). Aksonal distrofi muhtemelen hedef dışı nöronal proteinlere bağlanma ile ilişkilidir. Köpeklerde daha düşük sistemik maruziyetlerde aksonal distrofinin meydana gelip gelmediği bilinmemektedir. Günde 50 mg ile tedavi edilen hastalarda beklenen maruziyetin 33 katı bir sistemik maruziyette (bağlı olmayan EAA_{24}'e göre), aksonal distrofi nörolojik işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bu bulguların köpeklerde ritlesitinib dozunun kesilmesinden sonra tersine döndüğü kanıtlanmış olsa da, kronik bir doz rejiminde hastalar için risk tamamen dışlanamaz (bkz. bölüm 4.4).

Genotoksisite
Ritlesitinib, bakteriyel mutajenisite miktar tayininde (Ames testi) mutajenik olmamıştır. Ritlesitinib, *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testi sonuçlarına göre bağlı olmayan EAA bazında önerilen en yüksek insan dozunun (MRHD) 130 katına eşit maruziyetlerde anojenik veya klastojenik değildir.

Karsinojenisite
Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 11 katına eşit maruziyetlerde ritlesitinib uygulanan 6 aylık Tg.rasH2 farelerde tümör oluşturma bulgusu gözlemlenmemiştir. 2 yıllık bir sıçan karsinojenisite çalışmasında, bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 29 katına eşit maruziyetlerde ritlesitinib uygulamasını takiben dişi sıçanlarda iyi huylu timoma ve erkek sıçanlarda iyi huylu tiroid foliküler adenoma insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu miktarda ritlesitinib maruziyetinde dişi sıçanlarda kötü huylu timoma insidansı göz ardı edilemez. Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 6,3 katına eşit maruziyetlerde ritlesitinible ilişkili timoma

veya tiroid foliküler adenomu gözlemlenmemiştir.

Üreme ve gelişim toksisitesi
Ritlesitinibin, bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 55 katına eşit maruziyetlerde dişi sıçan fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 55 katına eşit maruziyette erkek sıçanların fertilitesi üzerinde etkiler görülmüştür (ritlesitinib dozu uygulanan erkeklerle çiftleşmiş doz uygulanmamış dişilerde implantasyon öncesi daha yüksek kayıp, buna bağlı olarak daha düşük sayıda implantasyon bölgesi ve karşılık gelen daha düşük batın büyüklüğüne yol açmıştır). Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 14 katına eşit maruziyetlerde, erkek fertilitesi üzerinde etki görülmemiştir. Hiçbir dozda spermatogenez (sperm sayıları, sperm üretim hızı, motilite ve morfoloji) üzerinde etki kaydedilmemiştir.

Hamile sıçanlar üzerinde yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, gebeliğin 6 ila 17. günlerinde ritlesitinibin ağız yoluyla uygulanması, bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 49 katına eşit veya daha fazla maruziyette, kusurlu omurga ve kaburga oluşumu ve parmak, omurga, kaburga ve sternebra gelişiminde varyasyonlar da dâhil olmak üzere fetal iskelet malformasyonlarına ve varyasyonlarına yol açmıştır (bkz. bölüm 4.3). Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 16 katına eşit maruziyetlerde embryo-fetal gelişim üzerinde etki yoktur.

Hamile tavşanlar üzerinde yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, gebeliğin 7 ila 19. günlerinde oral ritlesitinib uygulaması, bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 55 katına eşit maruziyette ortalama fetüs vücut ağırlıklarının düşüklüğüyle ve daha yüksek viseral malformasyon, iskelet malformasyonu ve iskelet varyasyonu insidansları ile sonuçlanmıştır. Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 12 katı maruziyette embriyo-fetal gelişim üzerinde etkisi yoktur.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, gebeliğin 6. gününden laktasyonun 20. gününe kadar ağızdan ritlesitinib uygulaması, bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 41 katına eşit maruziyette (bkz. bölüm 4.3) doğum sonrası sağkalım, yavruların vücut ağırlıklarında düşüş ve sekonder gelişimsel gecikmelerinde dahil olduğu gelişimsel toksisiteler ile sonuçlanmıştır. F1 neslinde yetiştirilen dişilerde bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 41 katına eşit maruziyette ortalama korpora lutea sayıları daha düşük olmuştur. Bağlı olmayan EAA bazında MRHD'nin 14 katına eşit maruziyette doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde herhangi bir etki olmamıştır.

Juvenil sıçan toksisite çalışmasında, ritlesitinibin doğum sonrası 10. günden 60. güne kadar (bebeklikten ergenliğe kadar insan yaşıyla karşılaştırılabilir) oral yoldan uygulanması sinir veya iskelet sistemleri üzerinde etkilerle ilişkilendirilmemiştir.

Emzirme
Emziren sıçanlara ritlesitinib uygulanmasını takiben, zaman içinde sütteki ritlesitinib konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek olmuş ve ortalama süt/plazma EAA oranı 2,2 olarak belirlenmiştir (bkz. bölüm 4.3).

Risk özeti
Gebe kadınlarda LİTFULO kullanımı ile ilgili klinik çalışmalardan elde edilen mevcut veriler, ilaçla ilişkili majör doğum kusurları, düşük veya diğer advers maternal veya fetal sonuç riskini tanımlamak için yetersizdir. Hayvan üreme çalışmalarında, organogenez sırasında hamile sıçanlara ve tavşanlara ağız yoluyla ritlesitinib uygulanması, eğri altı alan (EAA) karşılaştırmasına dayalı olarak önerilen en yüksek insan dozunun (MRHD) sırasıyla yaklaşık

49 ve 55 katına eşit maruziyetlerde fetal malformasyonlara ve fetotoksisiteye yol açmıştır (bkz. Hayvan Verileri).

Belirtilen popülasyondaki majör doğum kusurları ve düşük için bazal riskler bilinmemektedir. Tüm hamilelikler doğum kusurları, kayıp veya diğer advers sonuçlar açısından bir miktar risk taşımaktadır. Majör doğum kusurları ve düşük için ABD genel popülasyonundaki tahmini bazal riskler, klinik olarak tanınan gebeliklerin sırasıyla %2-4'ü ve %15-20'sidir.

Veriler

Hayvan verileri
Hamile sıçanlar üzerinde yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, gebeliğin 6 ila 17. günlerinde ritlesitinibin ağız yoluyla uygulanması, 175 mg/kg/gün dozda (EAA bazında MRHD'nin 49 katı) fetal iskelet malformasyonlarına (hatalı biçimlenmiş omurlar ve kaburgalar) ve varyasyonlarına (kemikleşmede gecikmeler) yol açmıştır. Maternal toksisite (daha düşük vücut ağırlıkları) 325 mg/kg/gün'de (EAA bazında MRHD'nin 102 katı) görülmüştür. 75 mg/kg/gün'de (EAA bazında MRHD'nin 16 katı) gelişimsel toksisite görülmemiştir.

Hamile tavşanlar üzerinde yapılan bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, gebeliğin 7 ila 19. günlerinde ritlesitinibin ağız yoluyla uygulanması, 75 mg/kg/gün (EAA bazında MRHD'nin 55 katı) dozda ortalama fetüs vücut ağırlıklarının düşüklüğüyle ve daha yüksek viseral malformasyon (böbrek malformasyonu), iskelet malformasyonu (fazla sternebra, torasik ark yokluğu ve/veya torasik gövdelerin kaynaşması) ve iskelet varyasyonu (kemikleşmede gecikmeler) ile sonuçlanmıştır. 25 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda (EAA bazında MRHD'nin 12 katı) gelişimsel toksisite görülmemiştir.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir doğum öncesi ve sonrası gelişim çalışmasında, gebeliğin 6. gününden laktasyonun 20. gününe kadar ağızdan ritlesitinib uygulaması, 75 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda doğum öncesi ve sonrası gelişim üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. (EAA bazında MRHD'nin 14 katı) 175 mg/kg/gün'de (EAA bazında MRHD'nin 41 katı) ritlesitinibin her iki cinsiyette de gecikmiş cinsel olgunlaşma ile ilişkili olarak daha düşük doğum sonrası sağkalım ve daha düşük yavru vücut ağırlığına neden olmuştur. F1 neslinde yetiştirilen dişilerde 175 mg/kg/gün'de ortalama korpora lutea sayıları daha düşük olmuştur.

Emzirme

Risk özeti
İnsan sütünde ritlesitinib varlığı, emzirilen bebekteki etkiler veya süt üretimindeki etkilere ilişkin veri bulunmamaktadır. Ritlesitinib emziren sıçanların sütüne geçmiştir (*bkz. Veriler*) ve insan sütüne de geçmesi muhtemeldir. Yetişkinlerde ciddi enfeksiyon ve malignite riskleri de dahil olmak üzere ciddi advers etkiler nedeniyle, kadınlara LİTFULO ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra yaklaşık 14 saat boyunca (yaklaşık 6 eliminasyon yarı ömrü) emzirmemelerini tavsiye ediniz.

Veriler
Emziren sıçanlara ritlesitinib uygulanmasını takiben, zaman içinde sütteki ritlesitinib konsantrasyonları plazmadakinden daha yüksek olmuş ve ortalama süt/plazma EAA oranı 2,2 olarak belirlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sert kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)
Krospovidon
Gliseril dibehenat

Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) sert kapsül kabuğu

Hipromelloz (E464)
Titanyum dioksit (E171)
Sarı demir oksit (E172)
Parlak mavi FCF-FD&C mavi 1 (E133)

Baskı mürekkebi

Şellak
Dehidre alkol
İzopropil alkol
Bütil alkol
Propilen glikol
Konsantre amonyak çözeltisi
Siyah demir oksit
Potasyum hidroksit
Saflaştırılmış su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

30 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 sert kapsül içeren folyo arka kaplama materyali (lidding) film bulunan alüminyum folyo blister. Her bir ambalaj 30 sert kapsül içerir.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI/NUMARALARI

2025/261

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.07.2025
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ