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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Litfulo 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras (cápsulas)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

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

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

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

Control de parámetros analíticos

Tabla 1. Parámetros analíticos y recomendaciones para su seguimiento

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

Abreviaturas: RAL = recuento absoluto de linfocitos

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

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

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

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

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

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

Forma de administración

Vía oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ritlecitinib únicamente se debe utilizar si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada en pacientes:
- de 65 años de edad o mayores;
- con antecedentes de enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas u otros factores de riesgo cardiovasculares (como ser o haber sido fumador durante mucho tiempo);
- con factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas).

Infecciones graves

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

Se deben considerar los riesgos y los beneficios del tratamiento en pacientes:
- con infección crónica o recurrente
- que han estado expuestos a la tuberculosis (TB)
- con antecedentes de infección grave u oportunista
- que han residido o viajado a zonas donde la TB o las micosis son endémicas, o
- con afecciones subyacentes que les predispongan a contraer infecciones.

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

Dado que hay una mayor incidencia de infecciones en los pacientes de edad avanzada y en la población diabética en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada y pacientes con diabetes y prestar atención especial a la aparición de infecciones. En pacientes de 65 años de edad o mayores, ritlecitinib únicamente se debe utilizar si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada (ver sección 4.2).

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

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

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

Neoplasias malignas (incluido el cáncer de piel no melanoma)

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

En un estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) como tratamiento activo en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de neoplasias malignas, especialmente cáncer de pulmón, linfoma y CPNM con tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

En pacientes de 65 años de edad o mayores, en pacientes que sean o hayan sido fumadores durante mucho tiempo o en pacientes que tengan otros factores de riesgo de neoplasias malignas (p. ej., neoplasias malignas actuales o antecedentes de neoplasias malignas), ritlecitinib únicamente se debe utilizar si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada.

Se recomienda un examen periódico de la piel en todos pacientes, en especial en los que tengan factores de riesgo de cáncer de piel.

Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE)

Se han notificado MACE en pacientes en tratamiento con ritlecitinib.

En un estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) como tratamiento activo en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de MACE, definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Por tanto, en pacientes de 65 años de edad o mayores, en pacientes que sean o hayan sido fumadores durante mucho tiempo y en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares ateroescleróticas u otros factores de riesgo cardiovasculares, ritlecitinib únicamente se debe utilizar si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado acontecimientos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes en tratamiento con ritlecitinib.

En un estudio a gran escala, aleatorizado, controlado con tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) como tratamiento activo en pacientes con AR de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta dosis-dependiente de TEV, incluidas TVP y EP, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

En pacientes con factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas (ver también sección 4.4 "Acontecimientos adversos cardiovasculares mayores [MACE])" y "Neoplasias malignas"), ritlecitinib únicamente se debe utilizar si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada.

En pacientes con factores de riesgo de TEV conocidos que sean distintos a los factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas, ritlecitinib se debe utilizar con precaución. Entre los factores de riesgo de TEV distintos a los factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas se incluyen TEV previo, pacientes que se van a someter a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o tratamiento de reposición hormonal y trastornos hereditarios de la coagulación.

Se debe reevaluar a los pacientes periódicamente durante el tratamiento con ritlecitinib para analizar los cambios en el riesgo de TEV.

Evaluar inmediatamente a los pacientes con signos y síntomas de TEV y suspender el tratamiento con ritlecitinib, independientemente de la dosis, en pacientes con sospecha de TEV.

Acontecimientos neurológicos

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

Anomalías hematológicas

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

Vacunas

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

Uso en pacientes de 65 años de edad o mayores

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

Teniendo en cuenta el mayor riesgo de MACE, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas en pacientes de 65 años de edad o mayores observado en un estudio a gran escala aleatorizado de tofacitinib (otro inhibidor de la JAK), ritlecitinib únicamente se debe utilizar en estos pacientes si no hay disponible ninguna alternativa de tratamiento adecuada.

Excipientes con efecto conocido

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de ritlecitinib

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

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

Posibles efectos de ritlecitinib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

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

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

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones solo se han realizado en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Un total de 1 630 pacientes fueron tratados con ritlecitinib que representan 3 751 pacientes-año de exposición. Se integraron tres estudios controlados con placebo (130 participantes tratados con 50 mg diarios y 213 participantes tratados con placebo) para evaluar la seguridad de ritlecitinib en comparación con placebo durante un máximo de 24 semanas después del inicio del tratamiento.

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

Tabla 2. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster Foliculitis	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
	Infecciones del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné Urticaria Erupción cutánea	
Exploraciones complementarias	Aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre	Disminución del recuento de plaquetas Disminución del recuento de linfocitos Aumento de alanina aminotransferasa > 3 × LSN[a] Aumento de aspartato aminotransferasa > 3 × LSN[a]

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, se notificaron infecciones generales en el 56,3 % de los pacientes (45,3 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve o moderada.

En los estudios controlados con placebo, el porcentaje de pacientes que notificaron una reacción adversa de herpes zóster relacionada con la infección fue del 1,5 % en el grupo de ritlecitinib 50 mg en comparación con 0 en el grupo placebo. Ningún acontecimiento de herpes zóster fue grave; 1 paciente que recibió 200/50 mg de ritlecitinib (200 mg una vez al día durante 4 semanas seguidos de 50 mg una vez al día) experimentó un acontecimiento de infección por el virus de la varicela zóster que cumplió los criterios de infección oportunista (herpes zóster multidermatómico). En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, el 2,3 % de los pacientes (2,61 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib notificaron herpes zóster. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, la tasa de herpes zóster fue de 1,05 por 100 pacientes-año en pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib.

En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, no se notificaron infecciones graves en pacientes tratados con placebo o ritlecitinib 50 mg. La proporción y la tasa de infecciones graves en pacientes tratados con ritlecitinib 200/50 mg fue del 0,9 % (2,66 por 100 pacientes-año). En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron infecciones graves en el 0,8 % de los pacientes (0,86 por 100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, la proporción y la tasa de infección grave en los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib fue del 1,3 % (0,57 por 100 pacientes-año).

Infecciones oportunistas
Se han notificado infecciones oportunistas de herpes zóster multidermatómico en 1 paciente (0,50 por 100 pacientes-año) tratado con 200/50 mg de ritlecitinib en los estudios controlados con placebo, y en ningún paciente en el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas y 4 pacientes (0,12 por

100 pacientes-año) tratados con 50 mg o más de ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo. Los casos de herpes zóster oportunista fueron de intensidad leve o moderada.

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

Disminución del recuento de plaquetas
En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, y en el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, el tratamiento con ritlecitinib se relacionó con una disminución en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas se mantuvo estable en un nivel más bajo con el tratamiento continuo. De todos los pacientes tratados con ritlecitinib en el análisis de seguridad integrado, incluido el estudio a largo plazo y un estudio en vitíligo, 2 pacientes (0,1 %) tratado con 50 mg o más de ritlecitinib tuvo un recuento de plaquetas confirmado $< 100 \times 10^3/mm^3$.

Aumentos de la creatinfosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)
En los estudios controlados con placebo, durante un máximo de 24 semanas, se notificaron aumentos de CPK en sangre en 2 pacientes (1,5 %) tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron acontecimientos de aumento de CPK en sangre en el 3,8 % de los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. Se notificaron elevaciones de CPK > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en 2 (0,9 %) de los pacientes tratados con placebo y en 5 (3,9 %) de los pacientes tratados con 50 mg de ritlecitinib. En el estudio AA-I, durante un máximo de 48 semanas, se notificaron elevaciones de CPK > 5 x LSN en el 6,6 % de los pacientes tratados con 50 mg o más de ritlecitinib. La mayoría de las elevaciones fueron transitorias y ninguna dio lugar a la suspensión del tratamiento.

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

Población pediátrica

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

Ritlecitinib se administró en estudios controlados con placebo hasta una dosis oral única de 800 mg y varias dosis orales de 400 mg al día durante 14 días. No se identificaron toxicidades específicas. En

caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas (ver sección 4.8). No existe un antídoto específico para la sobredosis de ritlecitinib. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacológicas

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

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

En todos los grupos de tratamiento, el 62,1 % de los pacientes eran mujeres, el 68,0 % eran de raza blanca, el 25,9 % eran de raza asiática y el 3,8 % eran de raza negra o afroamericanos. La edad media de los pacientes era de 33,7 años y la mayoría (85,4 %) eran adultos (≥ 18 años). Participaron un total de 105 (14,6 %) pacientes de 12 a < 18 años y 20 (2,8 %) pacientes de 65 años de edad o mayores. La media (DE) de la puntuación SALT absoluta al inicio del estudio estaba en el rango de 88,3 (16,87) a 93,0 (11,50) en todos los grupos de tratamiento; entre los pacientes sin alopecia total/alopecia universal al inicio del estudio, la media de la puntuación SALT estaba en el rango de 78,3 a 87,0. La mayoría de los pacientes tenían cejas (83,0 %) y pestañas (74,7 %) anómalas al inicio del estudio en todos los grupos de tratamiento. La mediana de la duración desde el diagnóstico de alopecia areata era de 6,9 años y la mediana de la duración del episodio actual de alopecia areata era de 2,5 años. La aleatorización se clasificó según el estado de alopecia total/alopecia universal y el 46 % de los pacientes se clasificaron como alopecia total/alopecia universal en función de una puntuación SALT al inicio del estudio de 100.

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

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

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

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

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

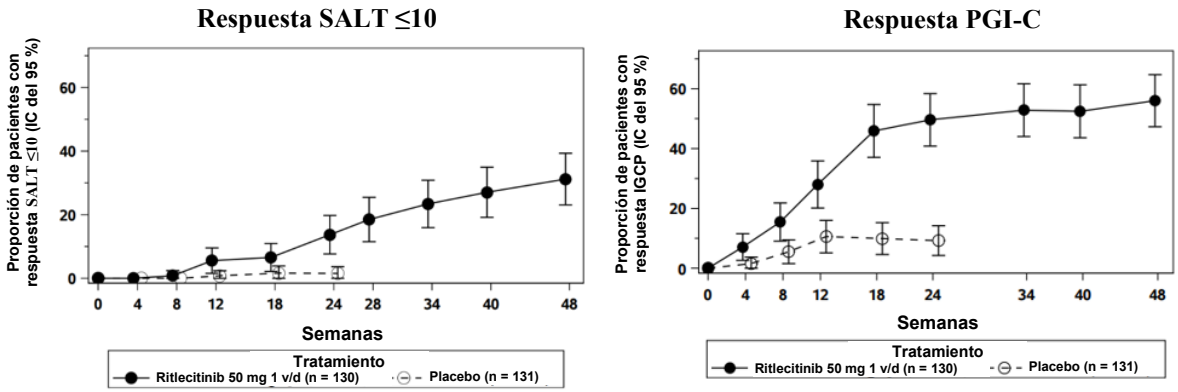
Tabla 3. Resultados de eficacia de ritlecitinib en la semana 24

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

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

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

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



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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales

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

Adolescentes (de ≥ 12 a < 18 años de edad)
Según el análisis farmacocinético poblacional, no hubo diferencias clínicamente relevantes en las exposiciones a ritlecitinib en pacientes adolescentes en comparación con los adultos.

Pacientes pediátricos (< 12 años de edad)
Aún no se ha establecido la farmacocinética de ritlecitinib en niños menores de 12 años de edad.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) tuvieron un aumento del 18,5 % en el AUC_{24} de ritlecitinib en comparación con los participantes con una función hepática normal. Ritlecitinib no se estudió en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática moderada, no se espera un aumento clínicamente significativo en la exposición a ritlecitinib en estos pacientes. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). Ritlecitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad general

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

La administración crónica de ritlecitinib a perros Beagle condujo a la aparición de distrofia axonal a exposiciones sistémicas de al menos 7,4 veces la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día (según el valor del AUC_{24} del medicamento libre). La distrofia axonal está relacionada presuntamente con la unión a proteínas neuronales distintas de la diana molecular. Se desconoce si la distrofia axonal aparece en perros con exposiciones sistémicas más bajas. A una exposición sistémica que fue 33 veces superior a la exposición esperada en pacientes tratados con 50 mg al día (según el valor del AUC_{24} del medicamento libre), la distrofia axonal se relacionó con pérdida de audición neural. Si bien se demostró que estos hallazgos revirtieron después de suspender la administración de ritlecitinib en perros, no se puede excluir por completo el riesgo para los pacientes con una pauta posológica crónica (ver sección 4.4).

Genotoxicidad

Ritlecitinib no fue mutagénico en el ensayo de mutagenicidad bacteriana (prueba de Ames). Ritlecitinib no es aneugénico ni clastogénico en exposiciones iguales a 130 veces la dosis máxima

recomendada en humanos (DMRH) teniendo en cuenta el AUC del medicamento libre según los resultados del ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata *in vivo*.

Carcinogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

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

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

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

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

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

Lactancia

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula dura

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Crospovidona
Dibehenato de glicerol

Cubierta de la cápsula dura

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

Tinta de impresión

Goma laca
Propilenglicol
Solución de amoniaco concentrada
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2026

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

PRESENTACIONES Y PRECIO

LITFULO 50 mg, 30 cápsulas duras. PVL: 874,38 €; PVP: 930,29 €; PVP IVA: 967,50 €.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Fármaco de Dispensación Hospitalaria sin Cupón Precinto (DIHSC): se limita su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales; por lo tanto, irá desprovisto de cupón precinto.

CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA

Financiado por el Sistema Nacional de Salud mediante condiciones especiales, sin aportación. Información disponible en la web del Ministerio de Sanidad https://www.mscbs.gob.es/home.htm.

Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica llamando al + 34 914909900 o consulte nuestra página web www.pfizer.es.