Litfulo®

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas duras

50 mg

Litfulo®
tosilato de ritlecitinibe

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Litfulo®
Nome genérico: tosilato de ritlecitinibe

APRESENTAÇÕES
Litfulo® 50 mg em embalagem contendo 30 cápsulas duras.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de Litfulo® contém 80,128 mg de tosilato de ritlecitinibe, equivalente a 50 mg de ritlecitinibe.
Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, crospovidona, dibeenato de glicerila, hipromelose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, azul brilhante.
Excipientes com efeito conhecido: Cada cápsula contém 21,27 mg de lactose monoidratada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Litfulo® é um inibidor de quinase indicado para o tratamento de alopecia areata grave em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança do ritlecitinibe foram avaliadas em um estudo central, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Estudo AA-I) em pacientes com alopecia areata com 12 anos de idade ou mais com ≥50% de perda de cabelo no couro cabeludo, incluindo AT (alopecia total) e AU (alopecia universal). A dose-resposta do ritlecitinibe também foi avaliada neste estudo. O período de tratamento do estudo consistiu em um período de 24 semanas controlado por placebo e um período de extensão de 24 semanas. O estudo AA-I avaliou um total de 718 pacientes que foram randomizados para um dos seguintes regimes de tratamento por 48 semanas:
1) 200 mg uma vez ao dia por 4 semanas, seguido de 50 mg uma vez ao dia por 44 semanas;
2) 200 mg uma vez ao dia por 4 semanas, seguido de 30 mg uma vez ao dia por 44 semanas;
3) 50 mg uma vez ao dia por 48 semanas;
4) 30 mg uma vez ao dia por 48 semanas;
5) 10 mg uma vez ao dia por 48 semanas;
6) placebo por 24 semanas seguido de 200 mg uma vez ao dia por 4 semanas e 50 mg uma vez ao dia por 20 semanas; ou
7) placebo por 24 semanas seguido de 50 mg por 24 semanas.

A dose recomendada de ritlecitinibe é de 50 mg uma vez ao dia e os resultados dessa dose são discutidos abaixo.

Características basais
Pacientes do sexo masculino ou feminino com 12 anos de idade ou mais foram avaliados no Estudo AA-I. Todos os pacientes tinham alopecia areata com ≥50% de perda de cabelo no couro cabeludo [pontuação de SALT (ferramenta de gravidade da alopecia) ≥50] sem evidência de recrescimento terminal de cabelo nos 6 meses anteriores e com o episódio atual de perda de cabelo no couro cabeludo ≤10 anos e nenhuma outra causa conhecida de perda de cabelo (ex.: alopecia androgênica). Somente pacientes entre 18 e 74 anos de idade (inclusive) no momento do consentimento informado eram elegíveis para inscrição na UE (União Europeia).

Em todos os grupos de tratamento, 62,1% eram do sexo feminino, 68,0% eram brancos, 25,9% eram asiáticos e 3,8% eram negros ou afro-americanos. A maioria dos pacientes (85,4%) eram adultos (≥18 anos de idade), com idade média de 33,7 anos. Um total de 105 (14,6%) pacientes com 12 a <18 anos de idade e 20 (2,8%) pacientes com 65 anos de idade ou mais foram inscritos. A média da pontuação basal da SALT variou de 88,3 a 93,0 entre os grupos de tratamento; entre os pacientes sem AT/AU na avaliação inicial, a média da pontuação de SALT variou de 78,3 a 87,0. A maioria dos pacientes dos grupos de tratamento apresentou perda de pelos das sobrancelhas (83,0%) e cílios (74,7%) na avaliação inicial. O acometimento das sobrancelhas foi avaliado em uma escala de 0 a 3, onde 0 representa sobrancelhas sem nenhum pelo; 1 representa uma densidade de pelos muito reduzida, e/ou grandes falhas em sobrancelhas; 2 representa densidade diminuída e/ou pequenas falhas de sobrancelhas; e 3 representa sobrancelhas com pilificação normal. Para avaliação do acometimento dos cílios, pacientes foram classificados em uma escala de 0 a 3, onde 0 representa pacientes sem nenhum cílios bilateral tanto de pálpebra superior quanto inferior; 1 representa pacientes com acentuada redução de densidade e/ou grandes falhas; 2 representa pacientes com leve diminuição da densidade e/ou pequenas falhas em cílios; 3 representa densidade de cílios sem alteração. A maioria dos pacientes dos grupos de tratamento apresentou na avaliação inicial perda de pelos das sobrancelhas (83%) e cílios (74,7%) - grau 0,1 ou 2 tanto na escala de sobrancelhas quanto de cílios, respectivamente. A duração mediana desde o diagnóstico de alopecia areata foi de 6,9 anos e a duração mediana do episódio atual de alopecia areata foi de 2,5 anos. A randomização foi estratificada com base na avaliação do investigador sobre o status de AT/AU, 46% dos pacientes tiveram uma pontuação SALT na avaliação inicial de 100.

Objetivos e Desfechos

Tabela 1. Objetivos e desfechos primários e secundários do estudo geral

Objetivo(s) Primário(s):	**Desfecho Primário:**
• Avaliar a eficácia de ritlecitinibe em comparação com placebo em indivíduos adultos e adolescentes com alopecia areata (AA) com 50% ou mais de perda de cabelo no couro cabeludo no recrescimento do cabelo perdido (medido por uma pontuação absoluta da Ferramenta de Gravidade da Alopecia (SALT) ≤20) na Semana 24.	• Resposta baseada em uma pontuação absoluta da ferramenta de gravidade da alopecia (SALT) ≤20 na Semana 24.
Objetivo(s) Secundário(s):	**Desfecho(s) Secundário(s):**
• Caracterizar a resposta à exposição do ritlecitinibe no recrescimento do cabelo perdido.	• Resposta baseada em uma pontuação SALT absoluta ≤20 na Semana 24 será usada para caracterizar a resposta à exposição.
• Avaliar a eficácia de ritlecitinibe no recrescimento do cabelo perdido durante o período de tratamento ao longo do tempo.	• Resposta baseada em uma pontuação SALT absoluta ≤20 nas Semanas 4, 8, 12, 18, 28, 34, 40 e 48.[a] • Resposta baseada em uma pontuação SALT absoluta ≤10 nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 28, 34, 40 e 48.[b] • Resposta baseada em uma melhora de 75% na pontuação SALT desde a linha de base (SALT75) nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 28, 34, 40 e 48. • Alteração da linha de base nas pontuações SALT nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 28, 34, 40 e 48. • Resposta baseada em uma melhora de pelo menos 2 graus ou uma pontuação de 3 na pontuação de avaliação das sobrancelhas (EBA) nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 28, 34, 40 e 48. • Resposta baseada em uma melhora de pelo menos 2 graus ou uma pontuação de 3 na pontuação de avaliação de cílios (ELA) nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 28, 34, 40 e 48.
• Avaliar o efeito do ritlecitinibe em resultados centrados no paciente e medidas relevantes do pagador para avaliar o benefício do tratamento da perspectiva do paciente e demonstrar valor.	• Resposta da impressão de mudança global do paciente (PGI-C) definida como uma pontuação PGI-C de "melhorou moderadamente" ou "melhorou muito" nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 34, 40 e 48. • Alteração da linha de base nas escalas de resultados prioritários do paciente para alopecia areata (AAPPO) nas Semanas 4, 8, 12, 18, 24, 34, 40 e 48.

[a.] Quando a resposta SALT ≤20 na Semana 24 é utilizada como desfecho primário, as respostas baseadas na pontuação SALT absoluta ≤20 nas Semanas 18, 12, 8 e 4 serão analisadas controlando o erro Tipo I utilizando um procedimento de teste apropriado.

[b.] Quando a resposta SALT ≤20 na Semana 24 é utilizada como desfecho primário, a resposta baseada na pontuação SALT absoluta ≤10 na Semana 24 será analisada controlando o erro Tipo I utilizando um procedimento de teste apropriado.

Resposta clínica

A avaliação da perda de cabelo no couro cabeludo foi baseada na pontuação de SALT. Na Semana 24, uma proporção significativamente maior de pacientes teve uma resposta de SALT ≤20 (20% ou menos de perda de cabelo no couro cabeludo) com ritlecitinibe 50 mg em comparação ao placebo (Tabela 2). A taxa de resposta de SALT ≤20 para ritlecitinibe 50 mg foi ainda maior na Semana 48 (Tabela 2 e Figura 1). A separação estatística do placebo na resposta de SALT ≤20 ocorreu na Semana 18 com ritlecitinibe 50 mg.

Uma proporção significativamente maior de pacientes teve uma resposta de SALT ≤10 (10% ou menos de perda de cabelo no couro cabeludo) com ritlecitinibe 50 mg em comparação ao placebo na Semana 24 (Tabela 2). A taxa de resposta de SALT ≤10 foi ainda maior na Semana 48 (Tabela 2 e Figura 2).

Observou-se uma melhora significativa na PGI-C (impressão de mudança global do paciente) com ritlecitinibe 50 mg em comparação ao placebo na Semana 24, com as taxas de resposta continuando a aumentar até a Semana 48 (Tabela 2 e Figura 3).

Os pacientes que receberam 50 mg de ritlecitinibe apresentaram melhora mais pronunciada nas pontuações de SALT ao longo do tempo, conforme medido pela alteração na pontuação de SALT em relação à avaliação inicial, em comparação ao placebo na Semana 24, com maior aumento até a Semana 48 (Figura 4).

Os efeitos do tratamento em subgrupos (idade, AT/AU ou ausência de AT/AU na avaliação inicial, sexo, raça, região, peso, duração da doença desde o diagnóstico, duração do episódio atual, tratamento farmacológico prévio) foram consistentes com os resultados da população geral do estudo.

Observou-se melhora no recrescimento de sobrancelhas e/ou cílios na Semana 24 com ritlecitinibe 50 mg entre pacientes com sobrancelhas e/ou cílios anormais na avaliação inicial, com maior aumento observado na Semana 48 (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados de eficácia do ritlecitinibe no Estudo AA-I

		ritlecitinibe 50 mg 1 vez ao dia (N = 130) % de responsivos	**Placebo (N = 131) % de responsivos**	**Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)**	**Valor-p**
Semana 24	Resposta de SALT ≤20[a,b]	23,4	1,5	21,9 (14,7; 30,2)	P<0,0001
	Resposta de SALT ≤10[b,c,g]	13,7	1,5	12,2 (6,3; 19,5)	P=0,0002
	Resposta de PGI-C[d,g]	49,6	9,2	40,4 (30,0; 50,1)	P<0,0001
	Resposta de EBA[e,g]	29,0	4,7	24,3 (14,8; 34,5)	P<0,0001
	Resposta de ELA[f,g]	28,9	5,2	23,7 (13,6; 34,5)	P<0,0001
		% de responsivos (IC de 95%)			
Semana 48	Resposta de SALT ≤20[g]	43,2 (34,5; 51,9)			
	Resposta de SALT ≤10[g]	31,2 (23,1; 39,3)			
	Resposta de PGI-C[g]	56,0 (47,3; 64,7)			
	Resposta de EBA[g]	43,6 (33,9; 53,2)			
	Resposta de ELA[g]	40,0 (29,9; 50,1)			

Abreviações: EBA = avaliação das sobrancelhas; ELA = avaliação dos cílios; IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; PGI-C = impressão de mudança global do paciente; SALT = ferramenta de gravidade da alopecia.

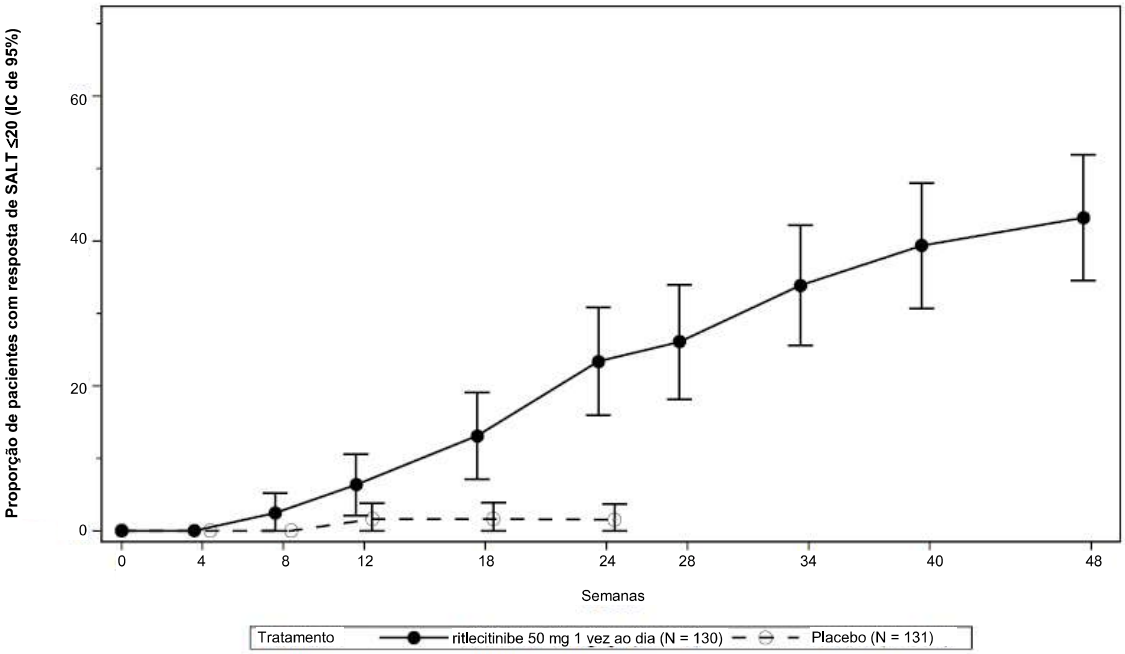
[a.] Os responsivos de SALT ≤20 foram pacientes com perda de cabelo no couro cabeludo ≤20%. As pontuações de SALT variam de 0 a 100, com 0 = sem perda de cabelo no couro cabeludo e 100 = perda total de cabelo no couro cabeludo. Desfecho primário, testado em um nível de significância global alfa de 0,00125.

[b.] Estatisticamente significativo com ajuste para multiplicidade.

[c.] Os responsivos de SALT ≤10 foram pacientes com perda de cabelo no couro cabeludo ≤10%. As pontuações de SALT variam de 0 a 100, com 0 = sem perda de cabelo no couro cabeludo e 100 = perda total de cabelo no couro cabeludo.

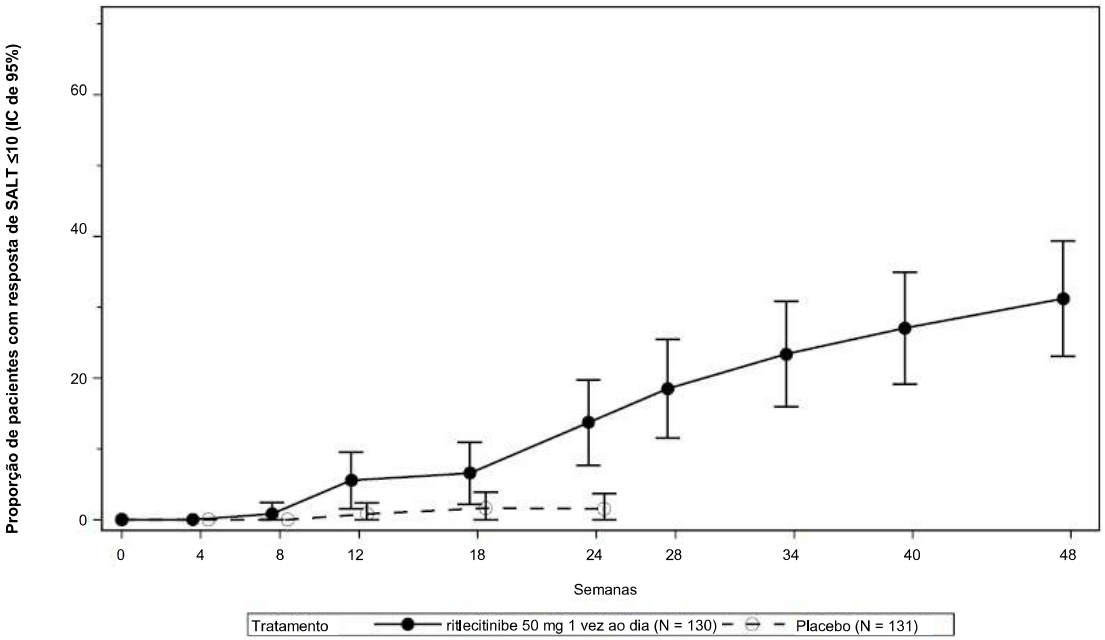
[d.] Os responsivos de PGI-C foram pacientes com pontuação de “melhora moderada” ou “grande melhora” com base em uma escala de 7 pontos de “grande melhora” a “grande piora”.
[e.] A resposta de EBA é definida como uma melhora de pelo menos 2 graus em relação à avaliação inicial ou uma pontuação normal de EBA em pacientes com sobrancelhas anormais na avaliação inicial.
[f.] A resposta de ELA é definida como uma melhora de pelo menos 2 graus em relação à avaliação inicial ou uma pontuação normal de ELA em pacientes com cílios anormais na avaliação inicial.
[g.] Desfecho secundário.

Figura 1. Resposta de SALT ≤20 na Semana 48



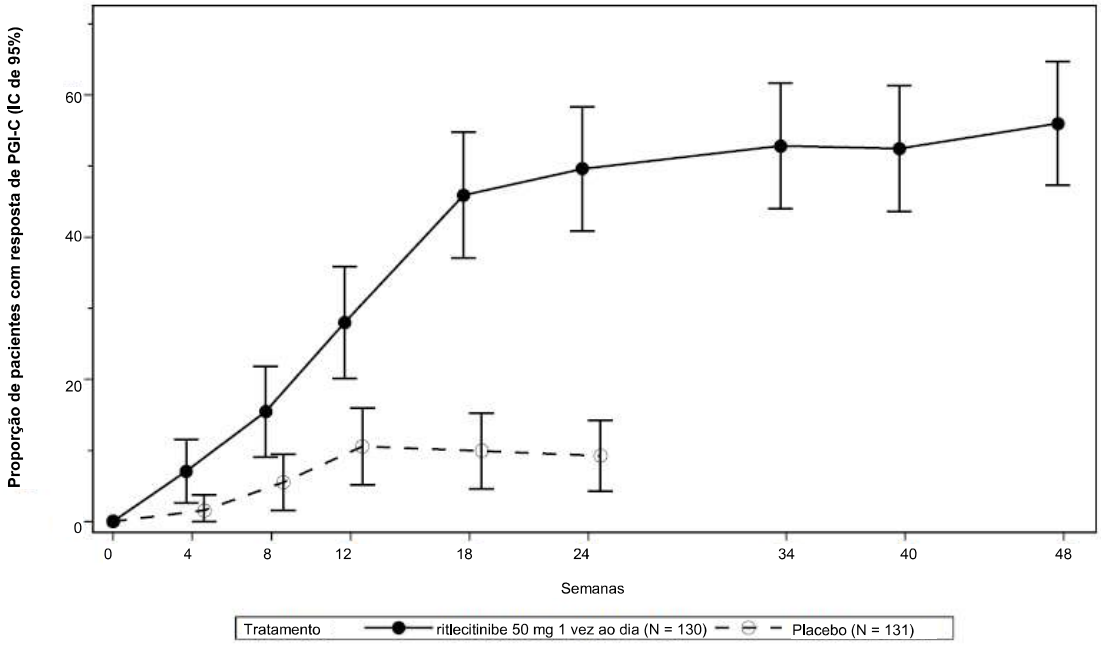
Abreviações: IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; SALT = ferramenta de gravidade da alopecia.

Figura 2. Resposta de SALT ≤10 na Semana 48



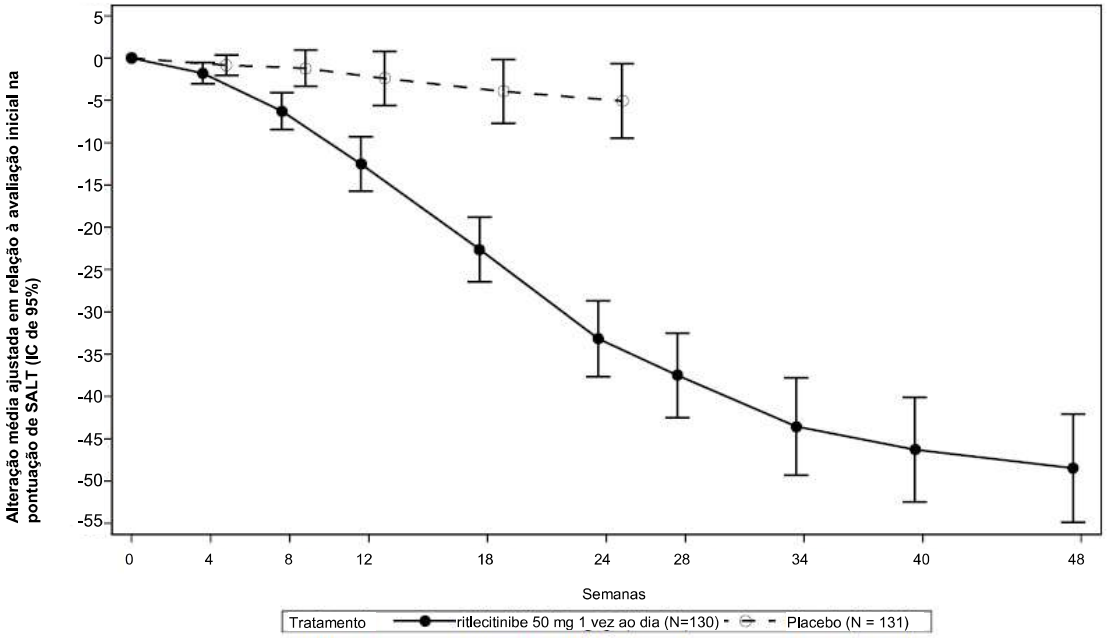
Abreviações: IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; SALT = ferramenta de gravidade da alopecia.

Figura 3. Resposta de PGI-C na Semana 48



Abreviações: IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; PGI-C = impressão de mudança global do paciente.

Figura 4. Alteração em relação à avaliação inicial na pontuação de SALT na Semana 48



Abreviações: IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; SALT = ferramenta de gravidade da alopecia.

População de pacientes pediátricos

A eficácia e a segurança do ritlecitinibe foram avaliadas no Estudo AA-I, que incluiu 105 pacientes com idades entre 12 e menos de 18 anos. Neste estudo, os resultados em pacientes entre 12 e menos de 18 anos são apresentados na Tabela 3 e foram consistentes com os resultados da população geral do estudo.

Tabela 3. Resultados de eficácia do Estudo AA-1 em pacientes de 12 a <18 anos na Semana 24

	ritlecitinibe 50 mg 1 vez ao dia (N = 16) % de responsivos	**Placebo (N = 19) % de responsivos**	**Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)**
Resposta de SALT ≤20[a]	25,0	0	25,0 (5,5; 49,9)
Resposta de SALT ≤10[b]	12,5	0	12,5 (-5,9; 36,4)

Abreviações: IC = intervalo de confiança; N = número total de pacientes; SALT = ferramenta de gravidade da alopecia.

[a.] Os responsivos de SALT ≤20 foram pacientes com perda de cabelo no couro cabeludo ≤20%. As pontuações de SALT variam de 0 a 100, com 0 = sem perda de cabelo no couro cabeludo e 100 = perda total de cabelo no couro cabeludo.

[b.] Os responsivos de SALT ≤10 foram pacientes com perda de cabelo no couro cabeludo ≤10%. As pontuações de SALT variam de 0 a 100, com 0 = sem perda de cabelo no couro cabeludo e 100 = perda total de cabelo no couro cabeludo.

Referências Bibliográficas:

1. AA-I: B7981015. PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-2b/3). Clinical Trials: NCT03732807.

2. King B, Zhang X, Harcha WG, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. Lancet. 2023 May 6;401(10387):1518-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00222-2. Epub 2023 Apr 14. Erratum in: Lancet. 2023 Jun 10;401(10392):1928.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação
O ritlecitinibe é um inibidor de JAK (Janus quinase) 3 e da família de quinases tirosina-quinase expressada em carcinoma hepatocelular (TEC). As JAKs são enzimas intracelulares que transmitem sinais resultantes da citocina ou das interações de crescimento fator-receptor na membrana celular para influenciar os processos celulares da hematopoiese e a função e o desenvolvimento de células imunológicas. Na ativação, as JAKs fosforilam e ativam os STATs (transdutores de sinais e ativadores de transcrição), os quais modulam a atividade intracelular, incluindo a expressão gênica. A família de quinases TEC também é composta por enzimas intracelulares que transmitem sinais resultantes de vários receptores imunológicos que modulam a atividade intracelular, incluindo a expressão gênica.

O ritlecitinibe inibe de forma irreversível e seletiva a JAK3 e a família de quinases TEC, bloqueando o sítio de ligação da ATP (adenosina trifosfato). Em configurações celulares, o ritlecitinibe inibe especificamente a fosforilação de STAT induzida por citocinas mediada por receptores dependentes de JAK3 e poupa a sinalização de receptores independentes de JAK3 (ou seja, JAK1/JAK2, JAK1/TYK2, JAK2/JAK2, JAK2/TYK2). Adicionalmente, o ritlecitinibe inibe a sinalização de receptores imunológicos dependentes de membros da família de quinases TEC. O ritlecitinibe inibe a atividade citolítica e a produção de gama-interferon (IFNγ) em células exterminadoras naturais (NK) e células T CD8+ por meio da inibição de membros da família de quinases TEC. O tratamento com ritlecitinibe reduziu os agrupamentos peribulbares inflamatórios de células T CD3+ e T CD8+ citotóxicas, bem como reduziu as células NKG2D+, NK e T CD8+ ao redor dos folículos pilosos. A relevância da inibição de enzimas das famílias JAK e TEC específicas para a eficácia terapêutica não é atualmente conhecida.

Efeitos farmacodinâmicos

Subconjuntos de linfócitos
Em pacientes com alopecia areata, o tratamento com ritlecitinibe foi associado a reduções precoces e dependentes da dose nos níveis absolutos de linfócitos, linfócitos T (CD3) e subconjuntos de linfócitos T (CD4 e CD8). Após a diminuição inicial, os níveis se recuperaram parcialmente e permaneceram estáveis por até 48 semanas. Não houve alteração observada nos linfócitos B (CD19) em nenhum grupo de tratamento. Houve uma diminuição precoce dependente da dose nas células NK (CD16/56), que permaneceu estável no nível inferior até a Semana 48.

Imunoglobulinas
Em pacientes com alopecia areata, o tratamento com ritlecitinibe não foi associado a alterações clinicamente significativas em IgG, IgM ou IgA até a Semana 48, indicando uma falta de imunossupressão humoral sistêmica.

Eletrofisiologia cardíaca
Não houve efeito clinicamente relevante no intervalo QTc em 12 vezes a exposição máxima média da dose de 50 mg uma vez ao dia em pacientes com alopecia areata.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O ritlecitinibe é bem absorvido na extensão de ~89% (f_a) após a administração oral, com biodisponibilidade oral absoluta de ~64%. Os picos de concentração plasmática são alcançados dentro de 1 hora.

Efeitos de alimentos
Os alimentos não têm um impacto clinicamente significativo na exposição sistêmica do ritlecitinibe e o produto pode ser administrado independentemente da ingestão de alimentos. A coadministração de uma cápsula de ritlecitinibe 100 mg com uma refeição rica em lipídios reduziu a $C_{máx}$ de ritlecitinibe em ~32%, sem impacto sobre a quantidade de ritlecitinibe absorvida à medida que a área sob a curva (ASC_{inf}) aumentava em um valor marginal de 11%. Em estudos clínicos, ritlecitinibe foi administrado independentemente das refeições (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distribuição

Após administração intravenosa, o volume de distribuição de ritlecitinibe é de cerca de 74 L. Aproximadamente 14% do ritlecitinibe circulante está ligado a proteínas plasmáticas. A proporção de distribuição de ritlecitinibe no sangue/plasma é de 1,62.

Biotransformação
O metabolismo do ritlecitinibe é mediado por múltiplas isoformas de Glutationa S-transferase [GST: GST citosólico A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 e proteínas associadas à membrana microssomal envolvidas no metabolismo de eicosanoides e glutationa (MAPEG)1/2/3] e enzimas CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 e CYP2C9), sem que uma única via de depuração contribua com mais de 25%. Por isso, não é provável que fármacos que inibem uma via metabólica seletiva afetem a exposição sistêmica do ritlecitinibe. É improvável que inibidores específicos de transportadores resultem em alterações clinicamente relevantes na biodisponibilidade de ritlecitinibe.
Em um estudo radiomarcado em humanos, o ritlecitinibe foi a espécie circulante mais prevalente (30,4% da radioatividade circulante) após administração intravenosa, com um metabólito importante do conjugado de cisteína M2 (16,5%), que é farmacologicamente inativo.

Eliminação
O ritlecitinibe é eliminado principalmente por mecanismos de depuração metabólica, com aproximadamente 4% da dose excretada como fármaco inalterado na urina. Os metabólitos do ritlecitinibe são excretados na urina (66% da radioatividade recuperada) e nas fezes (20%). Após doses orais múltiplas, o estado de equilíbrio foi atingido aproximadamente no Dia 4 em decorrência de farmacocinética (PK) não estacionária. Os parâmetros de PK no estado de equilíbrio da ASC_{tau} e $C_{máx}$ pareceram aumentar de forma aproximadamente proporcional à dose, com a meia-vida terminal média variando entre 1,3 e 2,3 horas.

Populações especiais

Peso corporal, sexo, genótipo, raça e idade
Peso corporal, sexo, genótipo, raça, e idade não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao ritlecitinibe.

Adolescentes (12 a <18 anos)
Com base na análise da PK populacional, não houve diferença clinicamente relevante na exposição de pacientes adolescentes ao ritlecitinibe, em comparação a pacientes adultos.

Pediátricos (<12 anos)
A farmacocinética de ritlecitinibe em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foi estabelecida.

Insuficiência renal
A ASC_{24} observada em pacientes com insuficiência renal grave [estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG) <30 mL/min] foi 55,2% maior em comparação com a ASC_{24} em participantes correspondentes com função renal normal (participantes saudáveis na coorte de função hepática normal do estudo de insuficiência hepática) e foi 71% maior em relação à ASC_{24} estimada em 1.000 participantes saudáveis *in silico* com função renal normal (eTFG ≥90 mL/min). Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. O ritlecitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência renal leve (eTFG 60 a <90 mL/min) ou moderada (eTFG 30 a <60 mL/min), pois não se espera um aumento clinicamente significativo da exposição ao ritlecitinibe nesses pacientes. A eTFG e a classificação do estado da função renal dos participantes foram estabelecidas usando a fórmula de MDRD (modificação da dieta na doença renal).

Com base nas considerações acima, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave. O ritlecitinibe não foi estudado em pacientes com doença renal em estágio terminal ou receptores de transplante renal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Insuficiência hepática
Os pacientes com insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) tiveram um aumento de 18,5% na ASC_{24} de ritlecitinibe em comparação a participantes com função hepática normal. O ritlecitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A), pois não é esperado um aumento clinicamente significativo na exposição ao ritlecitinibe nesses pacientes. Com base nas considerações acima, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O ritlecitinibe não foi estudado em

pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) e o uso não é recomendado para esses pacientes (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade geral
A administração crônica de ritlecitinibe a cães beagle levou à ocorrência de distrofia axonal (inchaço) em exposições sistêmicas de pelo menos 7,4 vezes a exposição esperada em pacientes tratados com 50 mg por dia (com base na AUC_{24} não-ligada). A distrofia axonal está presumivelmente relacionada à ligação a proteínas neuronais fora do alvo. proteínas. Não se sabe se ocorreu distrofia axonal em cães com exposições sistémicas mais baixas. Em uma exposição sistêmica que foi 33 vezes acima da exposição esperada em pacientes tratados com 50 mg por dia (com base na AUC_{24} não-ligada), a distrofia axonal foi associada à perda auditiva neurológica. Embora estes resultados tenham sido revertidos após a interrupção da administração de ritlecitinibe em cães, um risco para os pacientes em um regime posológico crônico não pode ser totalmente excluído.

Genotoxicidade
O ritlecitinibe não é mutagênico no ensaio de mutagenicidade bacteriana (ensaio de Ames). O ritlecitinibe não é aneugênico ou clastogênico a exposições iguais a 130 vezes a DMRH (dose máxima recomendada para humanos) com base em ASC não ligada em relação aos resultados do ensaio *in vivo* de micronúcleo de medula óssea em ratos.

Carcinogênese
Nenhuma evidência de tumorigenicidade foi observada em camundongos Tg.rasH2 de 6 meses que receberam ritlecitinibe em exposições iguais a 11 vezes a DMRH com base na ASC não ligada. Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, observou-se uma incidência maior de timomas benignos em ratas fêmeas e adenomas foliculares benignos na tireoide em ratos machos após a administração de ritlecitinibe em exposições iguais a 29 vezes a DMRH com base na ASC não ligada. Não foram observados timomas ou adenomas foliculares na tireoide relacionados ao ritlecitinibe em exposições iguais a 6,3 vezes a DMRH com base na ASC não ligada.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento
O ritlecitinibe não teve nenhum efeito sobre a fertilidade de ratas fêmeas em exposições iguais a 55 vezes a DMRH com base na ASC não ligada. Foram observados efeitos na fertilidade de ratos machos (maior perda pré-implantação, resultando em menor número de locais de implantação e ninhada correspondente de menor tamanho em fêmeas virgens acasaladas com machos que receberam ritlecitinibe) em exposição igual a 55 vezes a DMRH com base na ASC não ligada. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade de machos em exposições iguais a 14 vezes a DMRH com base na ASC não ligada. Não foram observados efeitos sobre a espermatogênese (contagem de espermatozoides, taxa de produção de espermatozoides, motilidade e morfologia) em nenhuma dose.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratas grávidas, a administração oral de ritlecitinibe nos Dias de Gestação 6 a 17 resultou em malformações e variações esqueléticas fetais e peso corporal fetal mais baixo em exposições maiores ou iguais a 49 vezes a ASC não ligada na DMRH. Não houve efeitos no desenvolvimento embriofetal em exposições iguais a 16 vezes a ASC não ligada na DMRH.

Em um estudo de desenvolvimento embriofetal em coelhas grávidas, a administração oral de ritlecitinibe nos Dias de Gestação 7 a 19 resultou em peso corporal fetal médio mais baixo e maior incidência de malformações viscerais, malformações esqueléticas e variações esqueléticas em exposições iguais a 55 vezes a ASC não ligada na DMRH. Não houve efeitos no desenvolvimento embriofetal em exposições iguais a 12 vezes a ASC não ligada na DMRH.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a administração oral de ritlecitinibe do Dia de Gestação 6 ao Dia 20 de lactação resultou em toxicidade de desenvolvimento, que incluiu menor sobrevida pós-natal, menor peso corporal da ninhada e atrasos de desenvolvimento secundários em exposição igual a 41 vezes a ASC não ligada na DMRH. Fêmeas acasaladas na geração F1 exibiram números médios mais baixos de corpos lúteos em exposições iguais a 41 vezes a ASC não ligada na DMRH. Não houve efeitos no desenvolvimento pré e pós-natal em exposições iguais a 14 vezes a ASC não ligada na DMRH.

Lactação

Após a administração de ritlecitinibe em ratas lactantes, as concentrações de ritlecitinibe no leite ao longo do tempo foi mais alta do que no plasma, em que a razão média da ASC entre o leite e o plasma foi determinada como 2,2.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao Litfulo® ou a qualquer componente da formulação do produto.
- Infecções graves ativas, incluindo tuberculose (TB).
- Insuficiência hepática grave.
- Gravidez e amamentação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções graves
Foram relatadas infecções graves em pacientes tratados com ritlecitinibe. As infecções graves mais frequentes foram apendicite, infecção por COVID-19 (incluindo pneumonia) e sepse. O tratamento com ritlecitinibe deve ser evitado em pacientes com infecção ativa e grave.

Os riscos e benefícios do tratamento devem ser considerados em pacientes:
- com infecção crônica ou recorrente;
- que tenham sido expostos à tuberculose;
- com um histórico de infecção grave ou oportunista;
- que tenham morado ou viajado para áreas endêmicas de tuberculose ou micoses; ou
- com condições subjacentes que possam predispor a infecções.

Os pacientes devem ser monitorados de perto em relação ao desenvolvimento de sinais e sintomas de infecção durante e após o tratamento com ritlecitinibe. O tratamento deve ser interrompido se o paciente desenvolver uma infecção grave ou oportunista. Um paciente que desenvolve uma nova infecção durante o tratamento com ritlecitinibe deve ser submetido a testes diagnósticos completos e imediatos que sejam apropriados para um paciente com sistema imunológico comprometido, uma terapia antimicrobiana apropriada deve ser iniciada e o paciente deve ser acompanhado de perto. Os prescritores devem avaliar se a interrupção do tratamento para alopecia areata é o melhor curso de ação para cada paciente. Se interrompido, o ritlecitinibe poderá ser retomado assim que a infecção for controlada.

Tuberculose
Os pacientes devem ser investigados quanto a presença de tuberculose antes de iniciar a terapia. O ritlecitinibe não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. A terapia anti-TB deve ser iniciada antes do início da terapia com ritlecitinibe em pacientes com um novo diagnóstico de TB latente ou TB latente não tratada previamente. Em pacientes com teste de TB latente negativo, considere a terapia anti-TB antes de iniciar o tratamento com ritlecitinibe para pacientes com alto risco e considere a triagem de pacientes com alto risco de TB durante o tratamento com ritlecitinibe.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Reativação viral
A reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus da herpes (ex.: herpes-zóster), foi observada em estudos clínicos (vide item 9. Reações Adversas). Se um paciente desenvolver herpes-zóster, a interrupção temporária do tratamento pode ser considerada até que o episódio se resolva.

A triagem de hepatite viral deve ser realizada de acordo com as diretrizes clínicas antes de se iniciar a terapia com ritlecitinibe. Pacientes com evidência de infecção por HIV ou infecção por hepatite B ou C foram excluídos dos estudos clínicos.

Malignidade (inclusive câncer de pele não melanoma)
Malignidades, incluindo CPNM (câncer de pele não melanoma), foram observadas em estudos clínicos de ritlecitinibe. Os riscos e benefícios do tratamento com ritlecitinibe devem ser considerados antes de se iniciar ou continuar a terapia em pacientes com uma malignidade conhecida.

Exame de pele periódico é recomendado para pacientes que tenham risco aumentado de câncer de pele.

Eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE)
Eventos de MACE foram relatados em pacientes recebendo ritlecitinibe.

Em um grande estudo randomizado e controlado com tofacitinibe (outro inibidor de JAK) em pacientes com artrite reumatoide (AR) com 50 anos ou mais com pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, uma taxa mais alta de MACE, definida como morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal foi observada com tofacitinibe em comparação com inibidores do TNF.

Eventos tromboembólicos
Eventos de tromboembolismo venoso (TEV), arterial, trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP), foram relatados em pacientes tratados com ritlecitinibe. Os riscos e benefícios devem ser considerados antes de se iniciar o ritlecitinibe em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos.

O ritlecitinibe deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de risco conhecidos para TEV, além de fatores de risco cardiovasculares ou relacionados a malignidades.

Em pacientes com sinais e sintomas de TEV, orienta-se a descontinuação do ritlecitinibe, independentemente da dose.

Hipersensibilidade
Reações como urticária, rash cutâneo e reação anafilática que podem refletir hipersensibilidade ao medicamento, inclusive reações sérias, foram observadas em pacientes que receberam ritlecitinibe em estudos clínicos. Se ocorrer uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, interrompa o ritlecitinibe e institua a terapia apropriada (vide item 9. Reações Adversas).

Anomalias hematológicas
O tratamento com ritlecitinibe foi associado à redução de linfócitos e plaquetas (vide item 9. Reações Adversas). Antes de iniciar o tratamento com ritlecitinibe, devem ser realizadas contagem absoluta de linfócitos (CAL) e plaquetas. O tratamento com ritlecitinibe não deve ser iniciado em pacientes com CAL <500/mm^3 ou contagem de plaquetas <100.000/mm^3. Após iniciar o tratamento com ritlecitinibe, recomenda-se interromper ou descontinuar o tratamento com base nas anomalias na CAL e contagem de plaquetas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A CAL e contagem de plaquetas são recomendadas 4 semanas após o início da terapia com ritlecitinibe e, depois disso, de acordo com a manutenção de rotina do paciente.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial para diminuir a contagem de plaquetas.

Vacinações
Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação em pacientes recebendo ritlecitinibe. O uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado durante ou imediatamente antes do início do tratamento. Antes de iniciar ritlecitinibe, é recomendado que os pacientes estejam atualizados com todas as imunizações, incluindo vacinações profiláticas contra herpes-zóster, de acordo com as diretrizes de imunização atuais.

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Fertilidade, gravidez e lactação

Pessoas com potencial para engravidar
Pessoas com potencial para engravidar devem ser alertadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e por 1 mês após a dose final de ritlecitinibe. Considere o planejamento e a prevenção gestacional para pessoas com potencial para engravidar.

Gravidez
Existem dados limitados sobre o uso do ritlecitinibe em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade no desenvolvimento sem efeitos em exposições clinicamente relevantes (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos). O ritlecitinibe foi teratogênico em ratos e coelhos em doses elevadas. O ritlecitinibe é contraindicado durante a gravidez.

Litfulo® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Lactação
Não há dados sobre a presença de ritlecitinibe no leite materno, os efeitos sobre o bebê amamentado, nem o efeito sobre a produção de leite. O ritlecitinibe foi excretado no leite de ratas lactantes. Não pode ser excluído um risco para recém-nascidos/lactentes e o ritlecitinibe não deve ser utilizado durante a lactação.

Fertilidade
Não houve efeitos sobre a fertilidade de ratos machos ou fêmeas em exposições clinicamente relevantes (vide item 3. Características Farmacológicas - Dados de Segurança Pré-clínicos).

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas
Litfulo® tem efeito sedativo nulo ou insignificante. No entanto, os pacientes que apresentarem tonturas após a ingestão de ritlecitinibe devem abster-se de conduzir ou utilizar máquinas até que a tontura desapareça.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/cápsula.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e azul brilhante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeito de medicamentos coadministrados na farmacocinética do ritlecitinibe
A coadministração de doses múltiplas de 200 mg de itraconazol, um forte inibidor do CYP3A, aumentou a ASC_{inf} do ritlecitinibe em aproximadamente 15%. Isso não é considerado clinicamente significativo e, portanto, não é necessário ajuste de dose quando coadministrado com inibidores de CYP3A.

A coadministração de doses múltiplas de 600 mg de rifampicina, um forte indutor de enzimas CYP, diminuiu a ASC_{inf} do ritlecitinibe em aproximadamente 44%. Isso não é considerado clinicamente significativo e, portanto, não é necessário ajuste de dose quando coadministrado com indutores de enzimas CYP.

Efeito do ritlecitinibe na farmacocinética de medicamentos coadministrados

In vitro
O ritlecitinibe não é um inibidor significativo de CYP2D6, uridina 5'-difosfato-glucuronosiltransferases (UGTs) (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7), GSTs ou sulfotransferases (SULTs).

O ritlecitinibe não é um inibidor da P-gp (glicoproteína P) ou da BSEP (bomba de exportação de sais biliares) em concentrações clinicamente significativas.

In vivo
O ritlecitinibe não produziu alterações clinicamente significativas nas exposições dos substratos CYP2B6 (ex.: efavirenz), CYP2C (ex.: tolbutamida) ou substratos do transportador de ânions orgânicos (OAT)P1B1, proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e OAT3 (ex.: rosuvastatina). Com base nas avaliações de biomarcadores clínicos, o ritlecitinibe não causa inibição clinicamente significativa de transportadores como o transportador de

cátions orgânicos (OCT)2 [creatinina sérica e urinária, N1-metilnicotinamida (NMN)], extrusão de múltiplos fármacos e compostos tóxicos (MATE)1 (NMN), MATE2K (NMN), OAT1 (ácido piridóxico), OATP1B1 [coproporfirina 1 (CP-1)] e OATP1B3 (CP-1).

Doses múltiplas de 50 mg de ritlecitinibe uma vez ao dia não produziram uma alteração clinicamente significativa nas exposições de etinilestradiol ou levonorgestrel.

Doses múltiplas de 200 mg de ritlecitinibe uma vez ao dia aumentaram a ASC_{inf} e a $C_{máx}$ de midazolam em aproximadamente 2,7 e 1,8 vezes, respectivamente. O ritlecitinibe é um inibidor moderado de CYP3A. Devem ser tomadas precauções com o uso concomitante de ritlecitinibe com substratos de CYP3A, onde pequenas alterações de concentração podem gerar reações adversas graves, e devem ser consideradas recomendações de ajuste de dose para o substrato de CYP3A de acordo com a bula aprovada do produto.

Doses múltiplas de 200 mg de ritlecitinibe uma vez ao dia aumentaram a ASC_{inf} e a $C_{máx}$ de cafeína em aproximadamente 2,7 e 1,1 vezes, respectivamente. Esses aumentos na exposição de cafeína não são considerados clinicamente relevantes. O ritlecitinibe é um inibidor moderado de CYP1A2. Devem ser tomadas precauções com o uso concomitante de ritlecitinibe com outros substratos de CYP1A2, onde pequenas alterações de concentração podem gerar reações adversas graves, e devem ser consideradas recomendações de ajuste de dose para o substrato de CYP1A2 de acordo com a bula aprovada do produto.

A coadministração de uma dose única de 400 mg de ritlecitinibe aumentou a ASC_{inf} do sumatriptano (um substrato do OCT1) em aproximadamente 1,3 a 1,5 vezes em relação à dose de sumatriptano administrada isoladamente. O aumento da exposição de sumatriptano não é considerada clinicamente relevante. No entanto, deve-se tomar cuidado com o uso concomitante de ritlecitinibe com substratos de OCT1, onde pequenas alterações de concentração podem gerar reações adversas graves.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Litfulo® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger do calor. Proteger da umidade. Proteger da luz.
Litfulo® pode ser utilizado por 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Características físicas e organolépticas: Cápsula opaca, com o corpo na cor amarela (impresso <RCB 50> em preto) e tampa na cor azul (impresso <Pfizer> em preto). A cápsula contém pó branco a esbranquiçado a rosa pálido.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia
A dose recomendada de Litfulo® é de 50 mg, uma vez ao dia.

Deve-se considerar a descontinuação do tratamento em pacientes que não apresentaram resposta. Alguns pacientes com resposta parcial inicial podem melhorar subsequentemente com a continuação do tratamento.

Monitoramento laboratorial

Tabela 4. Medidas laboratoriais e diretriz de monitoramento

Medições laboratoriais	Diretriz de monitoramento	Ação
Contagem de plaquetas	Antes do início do tratamento e 4 semanas após o início e, posteriormente, de acordo com o tratamento de rotina do paciente.	O tratamento deve ser descontinuado se a contagem de plaquetas for <50.000/mm^3
Linfócitos		O tratamento deve ser interrompido se a CAL for <500/mm^3 e pode ser reiniciado assim que a CAL for restabelecida acima desse valor.

Abreviação: CAL = contagem absoluta de linfócitos.

Início do tratamento
O tratamento com ritlecitinibe não deve ser iniciado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos (CAL) <500/mm^3 ou contagem de plaquetas <100.000/mm^3 (vide item 5. Advertências e Precauções).

Interrupção ou descontinuação do tratamento
Se um paciente desenvolver infecção grave ou infecção oportunista, Litfulo® deve ser interrompido até que a infecção seja controlada (vide item 5. Advertências e Precauções).

As recomendações de interrupção ou descontinuação do tratamento com ritlecitinibe por anormalidades hematológicas estão resumidas na Tabela 4.

Se a interrupção do tratamento for indicada, não é esperado que a interrupção temporária do tratamento por menos de 6 semanas resulte em perda significativa do cabelo crescido no couro cabeludo.

Doses esquecidas
Se uma dose for esquecida, os pacientes devem ser instruídos a tomar a dose o quanto antes, a menos que seja menos de 8 horas antes da próxima dose, caso em que o paciente não deve tomar a dose esquecida. Depois disso, a dosagem deve ser retomada no horário regular programado.

Populações especiais

Insuficiência renal
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

O ritlecitinibe não foi estudado em pacientes com doença renal em estágio terminal ou em pacientes com transplante renal.

Insuficiência hepática
Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child Pugh B). Litfulo® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

Idosos
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com ≥65 anos de idade (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

População pediátrica
Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes de 12 a <18 anos de idade (vide item 3. Propriedades Farmacocinéticas).

A segurança e a eficácia de Litfulo® em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Método de administração

Litfulo® deve ser administrado via oral uma vez ao dia, com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras e não devem ser esmagadas, partidas ou mastigadas.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
As RAMs (Reações Adversas ao Medicamento) mais comumente relatadas que ocorreram em ≥2% dos pacientes tratados com ritlecitinibe em estudos controlados por placebo foram diarreia (9,2%), acne (6,2%), urticária (4,6%), rash cutâneo (3,8%), foliculite (3,1%) e tontura (2,3%).

Lista tabulada de reações adversas ao medicamento
Um total de 1.628 pacientes foram tratados com ritlecitinibe em estudos clínicos de alopecia areata, representando 2.085 pacientes-ano de exposição. Três estudos controlados por placebo (130 participantes com 50 mg diariamente e 213 participantes com placebo) foram integrados para avaliar a segurança do ritlecitinibe em comparação com o placebo por até 24 semanas após o início do tratamento.

Na Tabela 5 estão listadas as reações adversas ao medicamento observadas nos estudos clínicos de alopecia areata, apresentadas por classe de sistema de órgãos. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade médica.

Tabela 5. Reações Adversas ao Medicamento (RAMs) por Classe de Sistema de Órgãos e Categoria de Frequência do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) listadas em ordem de gravidade médica decrescente ou importância clínica dentro de cada categoria de frequência e Classe de Sistema de Órgãos (SOC)

Classe de Sistema de Órgãos	Muito comum ≥1/10	Comum ≥1/100 a <1/10	Incomum ≥1/1.000 a <1/100	Rara ≥1/10.000 a <1/1.000	Muito rara <1/10.000	Frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)
Infecções e infestações		Herpes-zóster, foliculite				
Distúrbios do sistema nervoso		Tontura				
Distúrbios gastrointestinais		Diarreia				
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Acne, urticária, rash cutâneo				
Alterações laboratoriais		CPK sérica aumentada	Diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de linfócitos			

Abreviação: CPK= creatinina fosfoquinase

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas

Malignidade
Nos ensaios controlados com placebo, durante até 24 semanas, foi notificada 1 doença maligna (câncer de mama) em 1 indivíduo (1,33 por 100 indivíduos-ano) tratado com dose mais elevada de ritlecitinibe e não foi notificada qualquer doença maligna em indivíduos tratados com placebo. Em todos os ensaios clínicos, incluindo o ensaio de

longo prazo, foram relatadas malignidades, excluindo CPNM, em 7 indivíduos (0,37 por 100 indivíduos-ano) tratados com Litfulo® 50 mg ou superior.

Infecções
Nos estudos integrados controlados por placebo, por até 24 semanas, foram relatadas infecções gerais em 31% dos pacientes (80,35 por 100 pacientes-ano) tratados com placebo e em 33% dos pacientes (74,53 por 100 pacientes-ano) tratados com ritlecitinibe 50 mg.

Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo, foram relatadas infecções gerais em 42,4% dos pacientes (50,71 por 100 pacientes-ano) tratados com ritlecitinibe 50 mg ou mais. A maioria das infecções foi de gravidade leve ou moderada.

Nos estudos integrados controlados por placebo, a porcentagem de pacientes que relataram reação adversa relacionada à infecção por herpes-zóster foi de 1,5% no grupo de 50 mg, em comparação com 0 no grupo de placebo. Nenhum evento de herpes-zóster foi grave; 1 paciente que recebeu ritlecitinibe 200/50 mg (200 mg uma vez ao dia por 4 semanas, seguido de 50 mg uma vez ao dia) apresentou um evento de infecção pelo vírus *Varicella zoster* que atendia aos critérios de infecção oportunista (herpes-zóster multi dermátomos). Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo, a taxa de herpes-zóster foi de 1,17 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com ritlecitinibe 50 mg ou mais.

Nos estudos controlados por placebo, por até 24 semanas, nenhuma infecção grave foi relatada em pacientes tratados com placebo ou ritlecitinibe 50 mg. A taxa de infecções graves em pacientes tratados com ritlecitinibe 200/50 mg foi de 2,66 por 100 pacientes-ano. Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo, a taxa de infecções graves com ritlecitinibe 50 mg ou mais foi de 0,66 por 100 pacientes-ano.

Infecções oportunistas
Infecções oportunistas de herpes-zóster cutâneo multi dermátomos foram relatadas em 1 paciente (0,50 por 100 pacientes-ano) tratado com ritlecitinibe 200/50 mg nos estudos controlados por placebo e 2 pacientes (0,1 por 100 pacientes-ano) tratados com ritlecitinibe 50 mg ou mais na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo. Os casos de herpes-zóster oportunista foram de gravidade leve ou moderada.

Urticária
Nos estudos controlados com placebo, por até 24 semanas, a taxa de urticária foi de 8,23 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com ritlecitinibe 50 mg e de 4,03 por 100 pacientes-ano em pacientes tratados com placebo. Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe 50 mg ou mais na análise de segurança integrada, a taxa de urticária foi de 4,10 por 100 pacientes-ano. O tempo mediano para o início de um evento inicial foi 8 semanas; a duração mediana da urticária foi de 7 dias. A maioria dos casos foi de gravidade leve a moderada.

Diminuição da contagem de linfócitos
Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo, ocorreu CAL <500/mm^3 confirmada em 1 participante (<0,1%) tratado com ritlecitinibe 50 mg. A idade pareceu ser um fator de risco para CAL menor em participantes ≥65 anos de idade.

Diminuição da contagem de plaquetas
Em estudos controlados com placebo, por até 24 semanas, o tratamento com ritlecitinibe foi associado a uma diminuição na contagem de plaquetas. Os efeitos máximos nas plaquetas foram observados dentro de 4 semanas, após as quais a contagem de plaquetas permaneceu estável em um nível mais baixo com a continuação da terapia. Entre todos os pacientes tratados com ritlecitinibe na análise de segurança integrada, incluindo o estudo de longo prazo e um estudo de vitiligo, 1 paciente (<0,1%) tratado com ritlecitinibe 50 mg ou mais teve uma contagem de plaquetas <100.000/mm^3 confirmada. Nenhum paciente teve contagem de plaquetas <75.000/mm^3 confirmada.

Aumento na CPK (creatina fosfoquinase)
Nos estudos controlados por placebo, por até 24 semanas, eventos de CPK sanguínea elevada foram relatados em 0 paciente tratado com placebo e 2 pacientes (1,5%) tratados com ritlecitinibe 50 mg. Não houve relatos de miopatia ou rabdomiólise.

População pediátrica
Um total de 181 adolescentes (12 a <18 anos de idade) foram inscritos nos estudos clínicos de ritlecitinibe para alopecia areata. O perfil de segurança observado em adolescentes nos estudos clínicos de alopecia areata foi semelhante ao da população adulta.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo ao Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

O ritlecitinibe foi administrado em estudos clínicos até uma dose oral única de 800 mg. As reações adversas foram comparáveis às observadas em doses mais baixas e não foram identificadas toxicidades específicas. Os dados de farmacocinética de dose oral única de até 800 mg em voluntários adultos saudáveis indicam que é esperado que mais de 90% da dose administrada seja eliminada dentro de 48 horas.

Não existe um antídoto específico para a superdose de ritlecitinibe. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. Em caso de superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado em relação aos sinais e sintomas de reações adversas (vide item 9. Reações Adversas).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0497

Produzido por:
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Freiburg Im Breisgau – Alemanha

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, n° 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/10/2026.

LITCAP_08

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br