

MONOGRAPHIE  
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

<sup>Pr</sup>**LITFULO**<sup>MC</sup>

Capsules de ritlécitinib

Capsule, 50 mg de ritlécitinib (sous forme de tosylate de ritlécitinib), pour la voie orale

Inhibiteur sélectif de JAK3 et des kinases de la famille Tec

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

M.C. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada SRI, licencié  
© Pfizer Canada SRI, 2023

Date d'autorisation initiale :  
29 novembre 2023

Date de révision :

Numéro de contrôle de la présentation : 268723

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet	Sans objet
------------	------------

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose omise.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes .....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées .....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	16

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>22</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>23</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>	<b>23</b>
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études.....	23
14.2	Résultats de l'étude .....	24
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>30</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

LITFULO (ritlécitinib) est indiqué pour :

- le traitement de l'alopecie areata sévère chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus.

Limites de l'utilisation : L'emploi concomitant avec un inhibiteur des protéines JAK (Janus kinases), un immunomodulateur biologique ou un immunosuppresseur puissant tel que la cyclosporine n'est pas recommandé.

#### 1.1 Enfants

**De 12 à 17 ans :** D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de LITFULO pour le traitement de l'alopecie areata sévère ont été établies chez les enfants de 12 à 17 ans.

**Moins de 12 ans :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour les enfants de moins de 12 ans.

#### 1.2 Personnes âgées

Les données disponibles sur les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. Comme les infections sont en général plus fréquentes chez les personnes âgées, il faut employer le ritlécitinib avec prudence dans cette population (*voir* [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- LITFULO est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- LITFULO est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (*voir* [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).
- LITFULO est contre-indiqué en présence d'une insuffisance hépatique sévère (*voir* [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Infections graves

Le traitement par LITFULO peut accroître le risque d'infections graves susceptibles de mener à une hospitalisation ou à la mort (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Infections signalées chez des patients qui ont reçu un inhibiteur de Janus kinases (JAK) pour le traitement de maladies inflammatoires :

- Tuberculose évolutive, pouvant se présenter sous forme disséminée ou extrapulmonaire. Il faut dépister la tuberculose latente avant et pendant le traitement par LITFULO, et amorcer un traitement de la tuberculose latente le cas échéant avant de mettre le traitement par LITFULO en route. Il faut aussi surveiller tous les patients pour détecter une éventuelle tuberculose évolutive au cours du traitement, même les patients dont le dépistage de la tuberculose latente effectué avant la mise en route du traitement était négatif.
- Infections fongiques envahissantes, incluant la cryptococcose et la pneumocystose. Chez les patients ayant contracté une infection fongique envahissante, l'infection peut se présenter sous forme disséminée plutôt que localisée.
- Infections bactériennes ou virales, y compris le zona, et autres infections provoquées par des agents pathogènes opportunistes.

Il faut éviter d'administrer LITFULO à un patient qui présente une infection évolutive grave. Si une infection grave ou opportuniste se déclare pendant le traitement, il faut interrompre la prise de LITFULO jusqu'à ce qu'elle soit maîtrisée. Il faut soupeser les risques et les bienfaits de LITFULO avant sa mise en route chez les patients atteints d'une infection chronique ou récurrente.

Pendant et après le traitement par LITFULO, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à déceler tout signe ou symptôme d'infection (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **Cancers**

Des cancers ont été signalés chez des patients traités par LITFULO (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Le traitement doit être instauré et supervisé par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de l'alopecie areata. Les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués de façon périodique au cas par cas.

L'abandon du traitement devrait être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun bienfait thérapeutique après 36 semaines de traitement.

#### **Examens et vaccins recommandés avant la mise en route du traitement**

Les examens suivants doivent être faits avant de commencer le traitement par LITFULO :

- Un test de dépistage de la tuberculose s'impose avant l'instauration du traitement. LITFULO ne doit pas être administré aux patients atteints d'une tuberculose évolutive. En cas de tuberculose latente nouvellement diagnostiquée ou d'antécédents de tuberculose latente non traitée, un traitement antituberculeux doit être instauré avant la mise en route de LITFULO. En cas de résultat négatif au dépistage de la tuberculose latente, il faut envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant la mise en route de LITFULO si le patient est exposé à un risque élevé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Il faut réaliser un dépistage de l'hépatite virale conformément aux lignes directrices cliniques : il est déconseillé de mettre un traitement par LITFULO en route chez un patient atteint d'hépatite B ou d'hépatite C (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Il ne faut pas instaurer de traitement par LITFULO chez les patients qui ont un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500/mm<sup>3</sup> ou une numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Une analyse sanguine doit être effectuée au début du traitement et, par la suite, dans le cadre de la prise en charge normale du patient pour vérifier les taux d'enzymes hépatiques. Une analyse rapide pour déterminer la cause des éventuelles élévations de ces enzymes est recommandée afin de repérer les cas possibles de lésion hépatique d'origine médicamenteuse. Si une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) est observée et que la présence d'une lésion hépatique est soupçonnée, interrompre le traitement par LITFULO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- Les patients doivent recevoir tous les vaccins recommandés, conformément aux directives d'immunisation en vigueur (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Il est recommandé d'effectuer des examens de la peau en vue de déceler l'apparition d'un cancer avant l'instauration du traitement et à intervalles réguliers par la suite, en particulier chez les patients exposés à un risque accru de cancer de la peau (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée de LITFULO est de 50 mg, 1 fois par jour, par voie orale.

##### Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes de 65 ans ou plus (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

##### Enfants

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents de 12 à 17 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

**Moins de 12 ans :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

##### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique ne s'impose en cas d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). LITFULO est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

##### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

L'utilisation de LITFULO n'a pas été évaluée auprès de patients atteints de néphropathie terminale ni de patients ayant reçu une transplantation rénale. Par conséquent, son emploi n'est pas recommandé dans cette population de patients.

##### Interruption ou abandon du traitement

Le temps écoulé avant la réponse au traitement est variable. L'abandon du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent aucun bienfait thérapeutique après 36 semaines de

traitement. Les risques et les bienfaits du traitement doivent être réévalués de façon périodique au cas par cas.

Si une interruption du traitement s'impose, un arrêt temporaire de moins de 6 semaines ne devrait pas entraîner de chute significative des cheveux qui avaient repoussé.

#### *Infections*

Si une infection grave ou opportuniste se déclare pendant le traitement, il faut interrompre la prise de LITFULO jusqu'à ce qu'elle soit maîtrisée (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

#### *Anomalies des paramètres hématologiques*

Le tableau 1 résume les recommandations pour l'interruption ou l'abandon du traitement par LITFULO en cas d'anomalies des paramètres hématologiques.

#### *Surveillance pendant le traitement*

Envisager un dépistage de la tuberculose pendant le traitement par LITFULO chez les patients qui présentent un risque élevé de cette maladie.

**Tableau 1 – Épreuves de laboratoire et principes de surveillance**

Paramètre	Principes de surveillance	Recommandation
Numération plaquettaire	Avant l'instauration du traitement, 4 semaines après celle-ci, puis dans le cadre de la prise en charge normale du patient ( <i>voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a></i> )	Abandonner le traitement si la numération plaquettaire est $< 50\ 000/\text{mm}^3$
Nombre de lymphocytes		Interrompre le traitement si le NAL est $< 500/\text{mm}^3$ et le reprendre une fois que le NAL aura dépassé ce seuil

NAL : nombre absolu de lymphocytes

#### **Effet de LITFULO sur les substrats de la CYP3A**

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de LITFULO et de substrats de la CYP3A, car même une légère variation de la concentration peut entraîner de graves effets indésirables. Il faut envisager de suivre les recommandations pour l'ajustement posologique du substrat de la CYP3A indiquées dans la monographie officielle du produit (*voir [10.3 Pharmacocinétique](#)*).

#### **Effet de LITFULO sur les substrats de la CYP1A2**

La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de LITFULO et d'un substrat de la CYP1A2, car même une légère variation de la concentration peut entraîner de graves effets indésirables. Il faut envisager de suivre les recommandations pour l'ajustement posologique du substrat de la CYP1A2 indiquées dans la monographie officielle du produit (*voir [10.3 Pharmacocinétique](#)*).

#### **4.4 Administration**

LITFULO doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture (*voir [10.3 Pharmacocinétique](#)*). Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être coupées, écrasées, ni mâchées.

#### 4.5 Dose omise

Il faut informer le patient que s'il oublie une dose, il devra la prendre le plus vite possible, sauf s'il reste moins de 8 heures avant l'heure prévue de la prochaine dose, auquel cas il devra sauter la dose oubliée. Par la suite, il devra recommencer à prendre son médicament à l'heure prévue.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote propre à une surdose de LITFULO. Le traitement doit être symptomatique et de soutien, et il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.



## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Voie d'administration, formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule / 50 mg / ritlécitinib (80,128 mg de tosylate de ritlécitinib)	Crospovidone, bleu FDC n° 1, oxyde de fer jaune, dibéhénate de glycéryle, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de titane

La capsule de 50 mg est une capsule opaque au corps jaune et au capuchon bleu. La capsule porte deux inscriptions en noir : « RCB 50 » sur le corps et « Pfizer » sur le capuchon.

### Conditionnement

LITFULO est offert dans des flacons ou des plaquettes alvéolées. Chaque boîte contient 30 capsules (3 plaquettes de 10 capsules) et chaque flacon en contient 28.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Cancérogénèse et mutagenèse

*Cancer (y compris le cancer de la peau non mélanique)*

Des cas de cancer, y compris de cancer de la peau non mélanique, ont été observés chez des patients traités par le ritlécitinib.

On ignore si l'inhibition sélective des protéines JAK3 pourrait être associée aux effets indésirables de l'inhibition des protéines JAK (Janus Kinases) touchant principalement les protéines JAK1 et JAK2. Lors d'une vaste étude comparative avec agent actif et répartition aléatoire portant sur l'utilisation du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients de 50 ans et plus qui présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, les taux de cancers, en particulier de cancer du poumon, de lymphome et de cancer de la peau non mélanique, ont été plus élevés chez les patients traités par le tofacitinib que chez ceux qui recevaient un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF, pour *tumour necrosis factor*).

Les données cliniques disponibles sont insuffisantes pour que la relation qui pourrait exister entre l'exposition au ritlécitinib et l'apparition d'un cancer puisse être évaluée. L'innocuité à long terme du ritlécitinib est en cours d'évaluation. On doit informer les patients que LITFULO pourrait augmenter leur risque d'avoir certains types de cancers, y compris les cancers de la peau, et leur dire d'avertir leur professionnel de la santé s'ils ont déjà eu un cancer de quelque type que ce soit. Il convient d'évaluer les risques et les bienfaits du traitement par le ritlécitinib avant sa mise en route chez les patients que l'on sait atteints d'un cancer autre qu'un cancer de la peau non mélanique ou un cancer du col de l'utérus traité avec succès, ou lorsqu'on envisage de poursuivre le traitement chez de tels patients.

Il est recommandé d'effectuer des examens de la peau à intervalles réguliers chez les patients exposés à un risque accru de cancer de la peau.

## Appareil cardiovasculaire

### *Manifestations cardiovasculaires graves, thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP)*

Des cas de thromboembolie veineuse et artérielle, y compris de manifestations cardiovasculaires graves, ont été signalés chez des patients traités par le ritlécitinib.

On ignore si l'inhibition sélective des protéines JAK3 pourrait être associée aux effets indésirables de l'inhibition des protéines JAK touchant principalement les protéines JAK1 et JAK2. Lors d'une vaste étude comparative avec agent actif et répartition aléatoire portant sur l'utilisation du tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde chez des patients de 50 ans et plus qui présentaient au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, le taux de manifestations cardiovasculaires graves (qui comprenaient par définition la mort d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel et l'accident vasculaire cérébral non mortel) ainsi que le taux de thromboembolie veineuse (y compris la TVP et l'EP) étaient plus élevés dans le groupe traité par le tofacitinib que dans le groupe traité par des inhibiteurs du TNF.

L'innocuité à long terme du ritlécitinib est en cours d'évaluation. Le ritlécitinib doit être administré avec prudence aux patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie. Dans les cas soupçonnés de manifestation thromboembolique, on recommande d'arrêter le traitement par le ritlécitinib et de procéder rapidement à une réévaluation du patient. Avant d'entreprendre un traitement par le ritlécitinib, il faut en soupeser les risques et les bienfaits.

## Conduite de véhicules et utilisation de machines

LITFULO n'a aucune incidence connue sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

## Système sanguin et lymphatique

Une baisse du nombre de lymphocytes et de plaquettes a été observée chez des patients traités par LITFULO (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Il faut mesurer le NAL et la numération plaquettaire avant de mettre le traitement par LITFULO en route. Il ne faut pas instaurer de traitement par LITFULO chez les patients qui ont un NAL < 500/mm<sup>3</sup> ou une numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup>. Il est recommandé de vérifier le NAL et la numération plaquettaire 4 semaines après l'instauration du traitement par le ritlécitinib, puis de les surveiller régulièrement par la suite dans le cadre de la prise en charge normale du patient. Une fois le traitement par LITFULO commencé, il est recommandé de l'interrompre ou de l'abandonner si le NAL ou la numération plaquettaire deviennent anormaux (*voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)*).

## Infections

### *Infections graves*

Des infections graves ont été signalées chez des patients traités par LITFULO. Les infections graves les plus fréquentes ont été l'appendicite, la COVID-19 (y compris la pneumonie) et la sepsie (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*). Entre autres infections opportunistes, des cas de zona multimétamérique ont été signalés chez des patients traités par LITFULO. Il faut éviter d'administrer LITFULO à un patient qui présente une infection évolutive grave.

Il faut soupeser les risques et les bienfaits du traitement chez les patients :

- atteints d'une infection chronique ou récurrente;
- ayant été exposés à la tuberculose;
- présentant des antécédents d'infection grave ou opportuniste;

- ayant résidé ou voyagé dans des régions où sévit une endémie de tuberculose ou de mycose; ou
- atteints d'une affection sous-jacente susceptible de les prédisposer aux infections.

Pendant et après le traitement par LITFULO, les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance visant à détecter tout signe ou symptôme d'infection. Il faut interrompre l'administration du traitement chez un patient qui présente une infection grave ou opportuniste. Si un patient contracte une nouvelle infection pendant le traitement par LITFULO, il doit se soumettre rapidement à des examens diagnostiques complets adaptés à son état immunodéprimé et commencer le traitement antimicrobien qui s'impose. De plus, il devra faire l'objet d'une étroite surveillance. Le prescripteur doit évaluer si l'interruption du traitement de l'alopecie areata par LITFULO est la meilleure marche à suivre pour un patient donné. Si le traitement par LITFULO doit être interrompu, il peut être repris une fois l'infection maîtrisée.

Étant donné que la fréquence des infections est plus élevée dans les populations de patients âgés et de patients diabétiques en général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre LITFULO à ces deux types de patients, et il faut porter une attention particulière à la survenue d'infections.

#### *Tuberculose*

Un test de dépistage de la tuberculose s'impose avant l'instauration du traitement. LITFULO ne doit pas être administré aux patients atteints d'une tuberculose évolutive. Un traitement antituberculeux doit être instauré avant la mise en route de LITFULO en cas de tuberculose latente nouvellement diagnostiquée ou d'antécédents de tuberculose latente non traitée. En cas de résultat négatif au dépistage de la tuberculose latente, il faut envisager d'administrer un traitement antituberculeux avant la mise en route de LITFULO si le patient est exposé à un risque élevé. Il faut également envisager de répéter le dépistage de la tuberculose latente durant le traitement chez les patients exposés à un risque élevé.

#### *Réactivation virale*

Des cas de réactivation virale, comme la réactivation de l'herpèsvirus (p. ex., le virus responsable du zona), ont été signalés lors des études cliniques (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut envisager d'interrompre le traitement chez un patient qui est atteint de zona, jusqu'à ce que l'épisode prenne fin.

Il faut effectuer un dépistage de l'hépatite virale conformément aux lignes directrices cliniques avant l'instauration du traitement par LITFULO. Les patients qui présentaient des signes d'une infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'hépatite C ont été exclus des études cliniques. Pendant le traitement par le ritlécitinib, on recommande d'instaurer une surveillance en vue de détecter toute réactivation d'une hépatite virale, conformément aux lignes directrices cliniques. En présence de signes de réactivation, un hépatologue doit être consulté.

### **Système immunitaire**

#### *Dermatite atopique*

Des poussées de dermatite atopique ont été observées dans les essais cliniques sur LITFULO. Les professionnels de la santé doivent surveiller l'apparition de tout symptôme pertinent.

#### *Hypersensibilité*

Des réactions telles qu'une urticaire, une éruption cutanée et une réaction anaphylactique, qui peuvent dénoter une hypersensibilité au médicament, ont été observées dans les études cliniques chez des patients qui recevaient LITFULO, y compris des cas graves. En cas de réaction d'hypersensibilité

d'importance clinique, il faut mettre fin à la prise de LITFULO et administrer le traitement qui s'impose (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### *Vaccination*

On ne dispose d'aucune donnée sur la réponse à la vaccination des patients traités par LITFULO. Il faut éviter d'administrer un vaccin à virus vivant atténué pendant le traitement ou peu de temps avant sa mise en route. Les patients devraient recevoir tous les vaccins recommandés dans les directives d'immunisation en vigueur avant de commencer un traitement par LITFULO, y compris un vaccin préventif contre le zona.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Le tableau 1 résume les recommandations pour l'interruption ou l'abandon du traitement par LITFULO en cas d'anomalies des paramètres hématologiques.

#### **Système nerveux**

Des cas de dystrophie axonale liée au ritlécitinib ont été observés lors d'études de toxicité chronique effectuées chez le chien beagle (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Le traitement par le ritlécitinib doit être arrêté si des symptômes neurologiques inexpliqués surviennent.

#### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

Il faut conseiller aux personnes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par LITFULO et pendant un mois après la prise de la dernière dose. Il faut envisager des mesures de planification des naissances et de contraception chez les personnes aptes à procréer. Il faut dire aux patientes d'arrêter le traitement par LITFULO si elles deviennent enceintes, car LITFULO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Fertilité**

Aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles n'a été observé après une exposition jugée pertinente sur le plan clinique (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

#### **7.1 Populations particulières**

##### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les données sur l'utilisation du ritlécitinib pendant la grossesse humaine sont limitées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour le développement, mais il n'y avait pas d'effet avec les doses usuelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). LITFULO ne doit pas être utilisé durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

##### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence du ritlécitinib dans le lait maternel ni sur les effets du ritlécitinib sur les nourrissons allaités ou la production de lait maternel. Le ritlécitinib est excrété dans le lait des rates en lactation. Comme la possibilité que le nouveau-né ou le nourrisson soit exposé à un risque ne peut être écartée, LITFULO ne doit pas être utilisé durant l'allaitement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 7.1.3 Enfants

Au total, 181 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ont participé aux études cliniques sur l'alopecie areata. De ce nombre, 105 adolescents ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement dans le cadre d'une étude déterminante comparative avec placebo et menée à double insu (étude AA-I). La marge d'innocuité chez les adolescents était généralement comparable à celle observée chez les adultes.

LITFULO n'a pas été évalué auprès d'enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants de cet âge.

### 7.1.4 Personnes âgées

**65 ans ou plus :** Au total, 28 des patients qui ont participé aux études sur le traitement de l'alopecie areata étaient âgés de 65 ans ou plus, et aucun participant n'était âgé de 75 ans ou plus. Les participants de 65 ans ou plus n'étaient pas suffisamment nombreux dans les études cliniques sur LITFULO pour déterminer si les adultes plus âgés répondent différemment au traitement que les adultes plus jeunes.

Comme les infections sont en général plus fréquentes chez les personnes âgées, il faut utiliser ce traitement avec prudence dans cette population. L'âge semblait être un facteur de risque de faible NAL chez les patients de 65 ans ou plus.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les études comparatives avec placebo, les effets indésirables fréquents qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients traités par LITFULO comprenaient la diarrhée (9,2 %), l'acné (6,2 %), les infections des voies respiratoires supérieures (6,2 %), l'urticaire (4,6 %), l'éruption cutanée (3,8 %), la folliculite (3,1 %) et les étourdissements (2,3 %).

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité de LITFULO a été évaluée dans le cadre de trois études cliniques comparatives avec placebo avec répartition aléatoire et d'une étude de longue durée, toutes menées auprès de patients atteints d'alopecie areata, incluant l'alopecie totalis et l'alopecie universalis, et âgés de 12 ans ou plus. En tout, 1628 patients ont reçu le ritlécitinib lors des études, ce qui représente une exposition de 2085 années-patients. En outre, 1011 patients ont été exposés au ritlécitinib durant au moins un an. Durant la période comparative avec placebo des études cliniques sur le traitement de l'alopecie areata, 668 patients au total ont été exposés au ritlécitinib, parmi lesquels 130 patients qui ont reçu 50 mg 1 fois par jour pendant tout au plus 24 semaines. L'âge médian de ces patients était de 33 ans; 105 patients (11,9 %) étaient âgés de 12 à moins de 18 ans, et 22 patients (2,5 %), de 65 ans ou plus. Les patients étaient en majorité de race blanche (70,7 %) et de sexe féminin (63,6 %).

Le tableau 3 présente par terme préférentiel les effets indésirables liés au médicament signalés pendant ces études.

**Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients ayant participé aux études cliniques sur le traitement de l’alopécie areata par LITFULO<sup>a</sup> pendant une période maximale de 24 semaines**

	<b>LITFULO à 50 mg</b> <b>N = 130</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>N = 213</b> <b>n (%)</b>
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Diarrhée	12 (9,2)	8 (3,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (6,2)	16 (7,5)
Folliculite	4 (3,1)	4 (1,9)
Zona	2 (1,5)	0
<b>Tests de laboratoire</b>		
Hausse du taux sanguin de créatine kinase	2 (1,5)	0
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (2,3)	3 (1,4)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Acné	8 (6,2)	10 (4,7)
Urticaire	6 (4,6)	3 (1,4)
Éruption cutanée	5 (3,8)	2 (0,9)

- a. Effets indésirables signalés chez  $\geq 1$  % des patients et à une fréquence plus élevée que celle enregistrée avec le placebo, sur une période maximale de 24 semaines, à l’exception des infections des voies respiratoires supérieures.

#### Effets indésirables choisis

Pour tous les effets indésirables indiqués dans la présente section, les taux d’incidence ajustés en fonction de l’exposition ont été corrigés afin de tenir compte de l’ampleur des études cliniques.

#### *Infections, tous types confondus*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu’à 24 semaines, des infections de tous types ont été signalées chez 66 patients (80,35 cas par 100 années-patients) recevant le placebo et 43 patients (74,53 cas par 100 années-patients) traités par LITFULO à 50 mg. Dans les 5 études cliniques, y compris l’étude de longue durée, des infections de tous types ont été

signalées chez 645 patients (50,71 cas par 100 années-patients) ayant reçu LITFULO à une dose de 50 mg ou plus.

#### *Infections graves*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, aucune infection grave n'a été signalée chez les patients qui ont reçu le placebo ni chez ceux qui ont été traités par LITFULO à 50 mg. Dans le groupe ritlécitinib à 200/50 mg (200 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 50 mg 1 fois par jour), 2 patients (2,66 cas par 100 années-patients) ont signalé une infection grave. Dans les 5 études cliniques regroupées, une infection grave a été signalée chez 12 patients (0,66 cas par 100 années-patients) traités par LITFULO à 50 mg ou plus. Les infections graves les plus fréquentes ont été l'appendicite, la COVID-19 (incluant la pneumonie) et la sepsie.

#### *Zona*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, 2 cas de zona (2,74 cas par 100 années-patients) ont été signalés chez les patients qui ont été traités par LITFULO à 50 mg, alors qu'aucun cas de zona n'a été enregistré chez les patients qui ont reçu le placebo. Dans les 5 études cliniques regroupées, y compris l'étude de longue durée, un zona a été signalé chez 21 patients (1,17 cas par 100 années-patients) traités par LITFULO à 50 mg ou plus. Un zona multimétamérique (une infection opportuniste) a été signalé chez 1 patient (0,50 cas par 100 années-patients) traité par le ritlécitinib à 200/50 mg dans les études comparatives avec placebo; dans l'ensemble des études cliniques, cette infection a été signalée chez 2 patients (0,1 cas par 100 années-patients) traités par LITFULO à 50 mg ou plus.

#### *Taux élevé d'enzymes hépatiques*

Dans les études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ( $> 3 \times$  la limite supérieure de la normale [LSN]) ont été signalées chez 3 patients (0,9 %) et chez 2 patients (0,6 %) traités par LITFULO à 50 mg ou plus, respectivement. La plupart de ces élévations étaient passagères, et aucune d'entre elles n'a mené à l'abandon du traitement.

#### *Urticaire*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, des cas d'urticaire ont été signalés chez 28 patients à toutes les doses de ritlécitinib évaluées et chez 3 patients ayant reçu le placebo. La fréquence de l'urticaire a été de 8,23 cas par 100 années-patients chez les patients traités par le ritlécitinib à 50 mg et de 4,03 cas par 100 années-patients chez ceux recevant le placebo. Dans l'ensemble des études cliniques, y compris l'étude de longue durée, de l'urticaire a été signalée chez 76 patients traités par LITFULO à 50 mg ou plus. Dans l'analyse des données d'innocuité groupées, la fréquence de l'urticaire était de 4,10 cas par 100 années-patients chez l'ensemble des patients traités par le ritlécitinib à 50 mg ou plus. La médiane du temps écoulé avant le premier épisode était de 8 semaines et la durée médiane des épisodes, de 7 jours. L'urticaire était légère ou modérée dans la plupart des cas.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

Au total, 181 adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ont participé aux études cliniques sur l'alopecie areata. De ce nombre, 105 adolescents ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement dans le cadre d'une étude déterminante comparative avec placebo et menée à double insu (étude AA-I). Le tableau des effets indésirables observés chez ces adolescents était généralement

comparable à celui noté chez les adultes. La fréquence de l'acné et des infections des voies respiratoires supérieures (IVRS) était plus élevée chez les enfants que chez les adultes.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

**Affections du système immunitaire** : hypersensibilité, réaction anaphylactique

**Examens et épreuves de laboratoire** : baisse de la numération plaquettaire, baisse du nombre de lymphocytes

### **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

#### **Données d'études cliniques**

##### *Hausse du taux de créatine kinase*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, une hausse du taux de créatine kinase a été signalée chez 5 patients (2,5 %) traités par LITFULO à 50 mg et chez 2 patients (0,7 %) recevant le placebo. Deux patients (0,4 %) traités par LITFULO à 50 mg ou plus et 1 patient (0,4 %) recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison de cette manifestation indésirable. Dans l'ensemble des 5 études cliniques, y compris l'étude de longue durée, une hausse du taux de créatine kinase a été signalée chez 46 patients (3,0 %) traités par LITFULO à 50 mg ou plus, et 4 patients (0,3 %) ont abandonné le traitement en raison de cette manifestation indésirable. Aucun cas de myopathie ni de rhabdomyolyse n'a été enregistré.

##### *Baisse du nombre de lymphocytes*

Dans les 5 études cliniques regroupées, y compris l'étude de longue durée, un cas de NAL < 500/mm<sup>3</sup> (< 0,1 %) a été confirmé parmi les patients traités par LITFULO à 50 mg. L'âge semblait être un facteur de risque de faible NAL chez les patients de 65 ans ou plus.

##### *Baisse de la numération plaquettaire*

Lors des études comparatives avec placebo, menées pendant une période allant jusqu'à 24 semaines, le traitement par LITFULO a été associé à une baisse de la numération plaquettaire. Les effets les plus marqués du traitement sur la numération plaquettaire ont été observés en l'espace de 4 semaines; après quoi, ce paramètre est demeuré stable pendant le reste du traitement, à un nombre inférieur à celui enregistré au départ. Dans les 5 études cliniques regroupées, y compris l'étude de longue durée, une numération plaquettaire < 100 000/mm<sup>3</sup> a été confirmée chez un patient (< 0,1 %). Aucun cas confirmé de numération plaquettaire < 75 000/mm<sup>3</sup> n'a été recensé.

### **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

Sans objet

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Les inducteurs de la CYP3A entraînent une diminution de la concentration plasmatique de LITFULO, et LITFULO entraîne une augmentation de la concentration plasmatique des substrats de la CYP3A et de la CYP1A2.



### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

La sélection des médicaments énumérés dans les tableaux 4 et 5 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses.

#### Effet des médicaments administrés en concomitance sur la pharmacocinétique du ritlécitinib

Le métabolisme du ritlécitinib s'effectue par l'intermédiaire de diverses isoformes de la glutathion S-transférase (GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2 et Z1 cytosoliques, et MAPEG [*Membrane Associated Proteins involved in Eicosanoid and Glutathione metabolism*, ou protéines associées aux membranes participant au métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion] 1/2/3 microsomales) et d'enzymes CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 et CYP2C9). Aucune des voies de clairance du ritlécitinib n'est responsable de plus de 25 % de son élimination. Il est donc peu probable que les médicaments qui inhibent une voie métabolique sélective influent sur l'exposition générale au ritlécitinib. Les inhibiteurs spécifiques de transporteurs sont peu susceptibles d'entraîner une variation d'importance clinique de la biodisponibilité du ritlécitinib (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – Effet des médicaments administrés en concomitance sur la pharmacocinétique du ritlécitinib**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Rifampine	EC	L'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampine (un inducteur puissant des enzymes CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 et CYP2B6) a abaissé l'ASC et la C <sub>max</sub> du ritlécitinib à 50 mg d'environ 44 % et 25 %, respectivement.	L'administration concomitante d'un inducteur puissant de la CYP3A est déconseillée.

Légende – ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; EC : étude clinique

Effet du ritlécitinib sur la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – Effet du ritlécitinib sur la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance**

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Caféine	EC	L'administration de multiples doses quotidiennes de 200 mg de ritlécitinib a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> de la caféine (un substrat de la CYP1A2) à 100 mg d'environ 265 % et 109 %, respectivement.	La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de LITFULO et d'un substrat de la CYP1A2, car même une légère variation de la concentration peut entraîner de graves effets indésirables. Il faut envisager de suivre les recommandations pour l'ajustement posologique du substrat de la CYP1A2.
Midazolam	EC	L'administration de doses quotidiennes de 200 mg de ritlécitinib a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du midazolam (un substrat de la CYP3A4 et de la CYP3A5) par des facteurs d'environ 2,7 et 1,8, respectivement.	La prudence est de mise en cas d'utilisation concomitante de LITFULO et d'un substrat de la CYP3A, car même une légère variation de la concentration peut entraîner de graves effets indésirables. Il faut envisager de suivre les recommandations pour l'ajustement posologique du substrat de la CYP3A.
Sumatriptan	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg de ritlécitinib a augmenté l'ASC et la C <sub>max</sub> du sumatriptan (un substrat de l'OCT1) à 25 mg de 130 % et 87 %, respectivement.	La prudence est de mise en cas d'administration concomitante de ritlécitinib et de substrats de l'OCT1, car même une légère variation de la concentration peut entraîner de graves effets indésirables.

Légende – ASC : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; EC : étude clinique; OCT1 : *organic cation transporter 1* (transporteur de cations organiques 1)

## 9.5 Interactions médicament-aliment

LITFULO peut être pris avec ou sans nourriture.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

Le ritlécitinib exerce, de façon sélective et irréversible, un effet inhibiteur sur la Janus kinase 3 (JAK3) et les kinases de la famille Tec (*tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma* [tyrosines kinases exprimées en présence d'un carcinome hépatocellulaire]) en bloquant le site de liaison de celles-ci à l'adénosine triphosphate (ATP). Dans le milieu cellulaire, le ritlécitinib inhibe spécifiquement les cytokines à chaîne gamma commune (IL-2, IL-4, IL-7, IL-15 et IL-21) dont la signalisation par les récepteurs partageant cette chaîne gamma commune dépend de la JAK3. De plus, par son effet inhibiteur sur les kinases de la famille Tec, le ritlécitinib réduit l'activité cytolytique des cellules tueuses naturelles (NK, pour *natural killer*) et des lymphocytes T CD8+. La voie de signalisation médiée par la JAK3 et celle médiée par les kinases de la famille Tec interviennent toutes les deux dans la pathogenèse de l'alopecie areata, mais la physiopathologie de la maladie n'est pas encore entièrement comprise.

## 10.2 Pharmacodynamie

### *Sous-ensembles de lymphocytes*

Chez des patients atteints d'alopecie areata, le traitement par le ritlécitinib a entraîné une diminution rapide et proportionnelle à la dose du NAL, du nombre de lymphocytes T (CD3) et du nombre de certains sous-ensembles de lymphocytes T (CD4 et CD8). À 50 mg une fois par jour, on a noté une baisse initiale du nombre médian de lymphocytes, qui est demeuré constant jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine. Aucune variation du nombre de lymphocytes B (CD19) n'a été observée dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Une diminution rapide et proportionnelle à la dose du nombre de cellules NK (CD16/56) a été observée, et ce nombre s'est maintenu au plus bas sur une période allant jusqu'à 48 semaines.

### *Immunoglobulines*

Chez des patients atteints d'alopecie areata, le traitement par le ritlécitinib n'a pas entraîné de variation d'importance clinique des concentrations d'IgG, d'IgM et d'IgA sur une période allant jusqu'à 48 semaines, ce qui montre l'absence d'immunosuppression humorale générale.

### *Électrophysiologie cardiaque*

Chez des patients atteints d'alopecie areata, une exposition au ritlécitinib 12 fois plus élevée que l'exposition maximale moyenne à la dose quotidienne de 50 mg n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'intervalle QTc.

### 10.3 Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques non compartimentaux du ritlécitinib chez des participants en bonne santé et des patients atteints d'alopecie areata (AA)

	Ritlécitinib à 50 mg 1 f.p.j. à l'état d'équilibre <sup>a</sup>	
	Participants en santé	Participants atteints d'AA
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	315,2 (38)	397,6 (44)
<b>ASC<sub>t</sub> (ng•h/mL)</b>	540,1 (38)	1411 (47)

a. Moyenne géométrique (CV [%]) pour tous les paramètres.

Abréviations – ASC<sub>t</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 au temps  $\tau$ , c'est-à-dire l'intervalle posologique, où  $\tau = 24$  h pour une administration 1 f.p.j. et 12 h pour une administration 2 f.p.j.; C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale; f.p.j. : fois par jour; h : heure; mL : millilitre; ng : nanogramme

#### Absorption

Le ritlécitinib est bien absorbé, dans une proportion d'environ 89 % ( $f_a$ ), lorsqu'il est administré par voie orale, et sa biodisponibilité orale absolue est d'environ 64 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en une heure. L'état d'équilibre peut être atteint en environ 4 jours.

#### Effet de la nourriture

L'administration concomitante d'une capsule de tosylate de ritlécitinib à 100 mg avec un repas riche en matières grasses et en calories a retardé l'absorption du ritlécitinib de 2 heures ( $T_{max}$  médian : 3 heures), réduit la C<sub>max</sub> d'environ 32 % et augmenté l'ASC<sub>inf</sub> de 11 %. LITFULO a été administré sans égard aux repas lors des études cliniques, et il peut être pris avec ou sans nourriture.

#### Distribution

Lorsque le ritlécitinib est administré par voie intraveineuse, son volume de distribution est d'environ 74 L. Le ritlécitinib en circulation se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 14 %. Son rapport de distribution entre le sang et le plasma est de 1,62.

#### Métabolisme

Le métabolisme du ritlécitinib s'effectue par l'intermédiaire de diverses isoformes de la glutathion S-transférase (GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2 et Z1 cytosoliques, et MAPEG [pour *Membrane Associated Proteins involved in Eicosanoid and Glutathione metabolism*, ou protéines associées aux membranes participant au métabolisme des eicosanoïdes et du glutathion] 1/2/3 microsomales) et d'enzymes CYP (CYP3A, CYP2C8, CYP1A2 et CYP2C9). Aucune des voies de clairance du ritlécitinib n'est responsable de plus de 25 % de son élimination. Dans le cadre d'une étude sur l'administration de doses radiomarquées de ritlécitinib menée chez l'humain, ce médicament était la principale substance circulante (30,4 % de la radioactivité circulante) après son administration par voie intraveineuse, suivi du métabolite conjugué majeur de la cystéine M2 (16,5 %), qui est inactif sur le plan pharmacologique.

#### Élimination

Le ritlécitinib est principalement éliminé par voie métabolique, et environ 4 % de la dose est excrétée dans les urines sous forme inchangée. Les métabolites du ritlécitinib sont éliminés dans les urines (66 % de la radioactivité récupérée) et les fèces (20 %). Après l'administration de multiples doses par voie orale, l'état d'équilibre a été atteint au 4<sup>e</sup> jour environ en raison d'une pharmacocinétique non stationnaire. À l'état d'équilibre, les paramètres pharmacocinétiques de l'ASC<sub>t</sub> et de la C<sub>max</sub> ont semblé augmenter de façon quasi proportionnelle à la dose, avec une demi-vie terminale moyenne variant de 1,3 à 2,3 heures.

## Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

*Adolescents (de 12 à < 18 ans)*

L'analyse pharmacocinétique populationnelle n'a révélé aucune différence d'importance clinique de l'exposition au ritlécitinib entre les adolescents et les adultes.

*Enfants (< 12 ans)*

La pharmacocinétique du ritlécitinib n'a pas été établie chez les patients âgés de moins de 12 ans.

- **Personnes âgées**

Une analyse pharmacocinétique populationnelle portant sur un groupe de patients âgés de 65 à 74 ans n'a pas révélé que l'âge était un facteur d'importance clinique pouvant influencer l'exposition au ritlécitinib.

- **Sexe**

Le sexe n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au ritlécitinib.

- **Femmes enceintes ou qui allaitent**

Les données sur l'utilisation du ritlécitinib pendant la grossesse humaine sont limitées. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité pour le développement, mais il n'y avait pas d'effet avec les doses usuelles (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). LITFULO est contre-indiqué durant la grossesse.

On ne dispose d'aucune donnée sur la présence du ritlécitinib dans le lait maternel ni sur les effets du ritlécitinib sur les nourrissons allaités ou la production de lait maternel. Le ritlécitinib est excrété dans le lait des rates en lactation. Comme la possibilité que le nouveau-né ou le nourrisson soit exposé à un risque ne peut être écartée, LITFULO est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Polymorphisme génétique**

Les génotypes GST P1, M1 et T1 n'ont pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au ritlécitinib.

- **Origine ethnique**

L'origine ethnique n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au ritlécitinib.

- **Insuffisance hépatique**

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, de 0 à 24 heures ( $ASC_{24}$ ) du ritlécitinib a augmenté de 18,5 % chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) comparativement aux patients dont la fonction hépatique était normale. Étant donné ces considérations, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (*voir* [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Dans les études cliniques, le ritlécitinib n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); il est donc contre-indiqué dans cette population (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Insuffisance rénale**

L'ASC<sub>24</sub> enregistrée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 30 mL/min) était 55,2 % plus élevée que l'ASC<sub>24</sub> observée chez les participants appariés dont la fonction rénale était normale. Le ritlécitinib n'a pas été évalué auprès de patients atteints d'une insuffisance rénale légère (TFGe de 60 à < 90 mL/min) ou modérée (TFGe de 30 à < 60 mL/min), puisqu'on ne s'attend pas à une augmentation cliniquement pertinente de l'exposition au médicament dans cette population. Le TFGe des patients et la classification de la fonction rénale ont été déterminés au moyen de l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Le ritlécitinib n'a pas été étudié auprès de patients atteints de néphropathie terminale ou ayant reçu une transplantation rénale.

- **Poids corporel**

Le poids corporel n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au ritlécitinib.

- **Âge**

L'âge n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur l'exposition au ritlécitinib.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver LITFULO à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans son emballage d'origine.

Toute portion inutilisée de LITFULO doit être éliminée conformément aux exigences locales.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

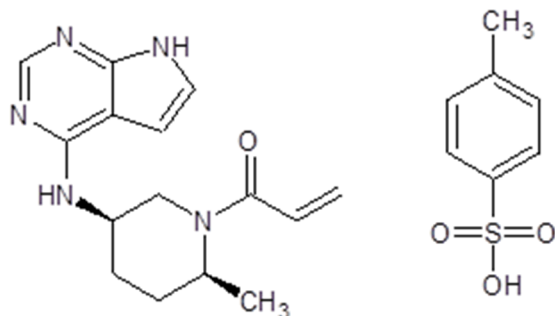
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tosylate de ritlécitinib

Nom chimique : 1-[(2*S*,5*R*)-2-méthyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]pipéridin-1-yl]prop-2-én-1-one, acide 4-méthylbenzène-1-sulfonique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S et 457,55 daltons (Da)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Les capsules LITFULO (ritlécitinib) renferment du tosylate de ritlécitinib (un sel de ritlécitinib).

Le tosylate de ritlécitinib est un solide blanc, blanc cassé ou rose pâle qui se dissout entièrement dans l'eau.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

L'efficacité et l'innocuité du ritlécitinib ont été évaluées dans le cadre de l'étude déterminante AA-I (B7981015), comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, menée auprès de patients de 12 ans ou plus atteints d'alopecie areata et ayant perdu au moins 50 % de leurs cheveux, y compris de patients atteints d'alopecie totalis ou d'alopecie universalis. L'étude comportait une phase comparative avec placebo de 24 semaines et une phase de prolongation de 24 semaines. Dans l'étude AA-I, 718 patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport 2:2:2:2:1:1:1 pour recevoir à l'insu un total de 7 séquences de traitement par le ritlécitinib ou un placebo correspondant selon l'un des schémas thérapeutiques suivants durant 48 semaines : 1) 200 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 50 mg 1 fois par jour pendant 44 semaines; 2) 200 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines, puis 30 mg 1 fois par jour pendant 44 semaines; 3) 50 mg 1 fois par jour pendant 48 semaines; 4) 30 mg 1 fois par jour pendant 48 semaines; 5) 10 mg 1 fois par jour pendant 48 semaines; 6) placebo pendant 24 semaines, puis 200 mg 1 fois par jour pendant 4 semaines et 50 mg 1 fois par jour pendant 20 semaines; ou 7) placebo pendant 24 semaines, puis 50 mg pendant 24 semaines. Les patients qui ont mené cette étude déterminante à bien pouvaient participer à l'étude de longue durée AA-II (B7981032), menée sans insu.

**Tableau 7 – Résumé des données démographiques dans l'étude clinique sur l'alopecie areata**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe n
AA-I B7981015	Étude de phase IIb/III de détermination de la dose, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du ritlécitinib chez des adultes et des adolescents atteints d'alopecie areata et présentant une perte de ≥ 50 % de leurs cheveux	<u>Groupes traités par le ritlécitinib :</u> A : 200 mg/50 mg 1 f.p.j. B : 200 mg/30 mg 1 f.p.j. C : 50 mg/50 mg 1 f.p.j. D : 30 mg/30 mg 1 f.p.j. E : 10 mg/10 mg 1 f.p.j. F : Placebo pendant 24 semaines, puis 200 mg/50 mg 1 f.p.j. G : Placebo pendant 24 semaines, puis 50 mg 1 f.p.j.	Total = 718  132 130 130 132 63 65  66	Moyenne : 33,7 Min.-max. : (12-73) ans Adultes : 613 Adolescents : 105	Masculin : 272 Féminin : 446

Abréviation – f.p.j. : fois par jour

La dose de ritlécitinib recommandée est de 50 mg 1 fois par jour, et les résultats d'étude qui ont permis d'établir cette dose sont présentés ci-après.

Dans l'ensemble des groupes de traitement, 62,1 % des patients étaient de sexe féminin, 68,0 % étaient blancs, 25,9 % étaient asiatiques et 3,8 % étaient noirs ou afro-américains. La majorité des patients (85,4 %) étaient adultes (≥ 18 ans), et l'âge moyen était de 33,7 ans. En tout, 105 patients (14,6 %) de 12 à moins de 18 ans, et 20 patients (2,8 %) de 65 ans ou plus ont participé à l'étude. Au début de l'étude, le score SALT (*Severity of Alopecia Tool* [outil d'évaluation de la gravité de l'alopecie]) moyen variait de 88,3 à 93,0 dans les différents groupes de traitement. Chez les patients qui ne présentaient pas d'alopecie totalis ni d'alopecie universalis au début de l'étude, le score SALT moyen variait de 78,3 à 87,0. La majorité des patients de tous les groupes de traitement présentaient une anomalie de leurs sourcils (83,0 %) ou de leurs cils (74,7 %) au début de l'étude. La médiane du temps écoulé depuis le diagnostic de l'alopecie areata était de 6,9 ans et la durée médiane de l'épisode en cours, de 2,5 ans. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction de la présence ou de l'absence d'une alopecie totalis ou d'une alopecie universalis; on a jugé que 46 % des patients étaient atteints de l'une ou l'autre de ces formes d'alopecie étant donné leur score SALT initial de 100.

## 14.2 Résultats de l'étude

Le principal paramètre d'évaluation de cette étude était la proportion de patients ayant obtenu un score SALT ≤ 20 (couverture du cuir chevelu d'au moins 80 %) à la 24<sup>e</sup> semaine. Et parmi les paramètres d'évaluation secondaires de l'étude, il y avait l'obtention d'un score SALT ≤ 10 (couverture du cuir chevelu d'au moins 90 %) à la 24<sup>e</sup> semaine, la variation au fil du temps des scores SALT par rapport au début de l'étude, et l'amélioration de la repousse des sourcils et/ou des cils à la 24<sup>e</sup> semaine. La



réponse PGI-C (*Patient's Global Impression of Change* [impression globale du changement pour le patient]) est un paramètre évalué par les patients à qui il est demandé si leur affection s'est globalement améliorée ou aggravée depuis le début de l'étude. L'évaluation de la réponse PGI-C (définie par un score d'« amélioration modérée » ou d'« amélioration marquée » d'après une échelle de Likert à 7 points allant d'« amélioration marquée » à « aggravation marquée ») à la 24<sup>e</sup> semaine a servi à mesurer les bienfaits du traitement du point de vue du patient et à démontrer la valeur du produit.

La perte de cheveux a été évaluée d'après le score SALT. À la 24<sup>e</sup> semaine, la proportion de patients qui présentaient une réponse SALT  $\leq 20$  (perte de cheveux de 20 % ou moins) était significativement plus élevée parmi ceux traités par LITFULO à 50 mg que parmi ceux recevant le placebo (tableau 8). Le taux de réponse SALT  $\leq 20$  a continué d'augmenter de la 24<sup>e</sup> à la 48<sup>e</sup> semaine chez les patients traités par LITFULO. La figure 1 indique le pourcentage de patients qui ont obtenu un score SALT  $\leq 20$  à chacune des visites. La première différence statistique du taux de réponse SALT  $\leq 20$  entre LITFULO et le placebo a été observée à la 18<sup>e</sup> semaine de traitement.

À la 24<sup>e</sup> semaine, la proportion de patients qui présentaient une réponse SALT  $\leq 10$  (perte de cheveux de 10 % ou moins) était significativement plus élevée parmi ceux traités par LITFULO à 50 mg que parmi ceux recevant le placebo (tableau 8). Le taux de réponse SALT  $\leq 10$  avait encore augmenté à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement.

Le score PGI-C (*Patient's Global Impression of Change* [impression globale du changement pour le patient]) était significativement meilleur à la 24<sup>e</sup> semaine chez les patients traités par LITFULO à 50 mg que chez ceux recevant le placebo, et le taux de réponse a continué d'augmenter jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine (figure 2).

À la 24<sup>e</sup> semaine, les patients traités par LITFULO à 50 mg présentaient une amélioration plus marquée de leur score SALT au fil du temps, mesurée selon la variation du score par rapport au début de l'étude, que celle observée chez les patients recevant le placebo, et l'écart a continué de se creuser jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine (figure 1).

Les effets thérapeutiques observés dans les sous-groupes (âge au début de l'étude, sexe, origine ethnique, région géographique, poids corporel, nombre d'années écoulées depuis le diagnostic, durée de l'épisode en cours et traitement pharmacologique antérieur) concordent avec les résultats enregistrés pour l'ensemble de la population de l'étude. Les effets du traitement ont été moins marqués dans le sous-groupe de patients qui présentaient une alopecie totalis ou une alopecie universalis que dans le sous-groupe de patients qui ne présentaient aucune de ces formes d'alopecie.

Parmi les patients qui présentaient une anomalie de leurs sourcils et/ou de leurs cils au début de l'étude, une repousse des sourcils et/ou des cils a été constatée à la 24<sup>e</sup> semaine chez ceux traités par LITFULO à 50 mg, et cette repousse s'était accentuée à la 48<sup>e</sup> semaine.

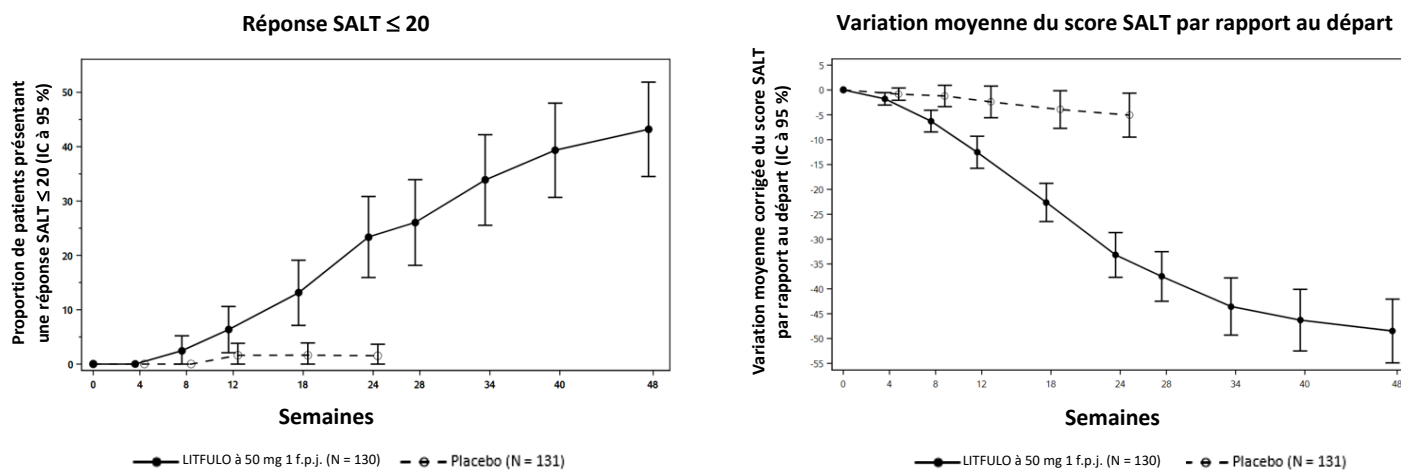
**Tableau 8 – Résultats relatifs à l’efficacité de LITFULO à la 24<sup>e</sup> semaine**

		<b>LITFULO à 50 mg 1 f.p.j. (N = 130) Répondeurs (%)</b>	<b>Placebo (N = 131) Répondeurs (%)</b>	<b>Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)</b>
<b>Sem. 24</b>	Réponse SALT ≤ 20 <sup>a,b</sup>	23,0	1,6	21,4 (13,4-29,5)
	Réponse SALT ≤ 10 <sup>b,c</sup>	13,4	1,5	11,9 (5,4-18,3)
	Réponse PGI-C <sup>d</sup>	49,2	9,2	40,0 (28,8-51,1)
	Réponse EBA <sup>e</sup>	29,0	4,7	24,3 (14,8-34,5)
	Réponse ELA <sup>f</sup>	28,9	5,2	23,7 (13,6-34,5)

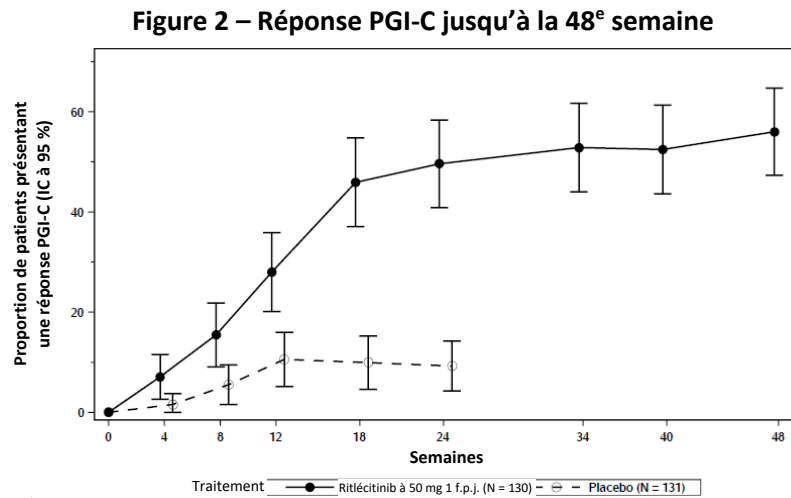
Abréviations – EBA : *Eye Brow Assessment* (évaluation des sourcils); ELA : *Eye lash Assessment* (évaluation des cils); f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; N : nombre total de patients; PGI-C : *Patient’s Global Impression of Change* (impression globale du changement pour le patient); SALT : *Severity of Alopecia Tool* (outil d’évaluation de la gravité de l’alopécie).

- Les patients qui présentaient une réponse SALT ≤ 20 avaient une perte de cheveux inférieure ou égale à 20 %. Le score SALT varie de 0 à 100, où 0 désigne l’absence de perte de cheveux et 100, la perte totale des cheveux.
- Résultat statistiquement significatif, après correction pour la multiplicité.
- Les patients qui présentaient une réponse SALT ≤ 10 avaient une perte de cheveux inférieure ou égale à 10 %.
- Les patients qui présentaient une réponse PGI-C avaient obtenu le score « amélioration modérée » ou « amélioration importante » sur une échelle de 7 points, allant d’« amélioration importante » à « détérioration importante ».
- La réponse EBA est définie par une amélioration d’au moins 2 grades par rapport au début de l’étude ou par un score EBA normal chez les patients dont les sourcils étaient anormaux au départ.
- La réponse ELA est définie par une amélioration d’au moins 2 grades par rapport au début de l’étude ou par un score ELA normal chez les patients dont les cils étaient anormaux au départ.

**Figure 1 – Réponse SALT ≤ 20 et variation du score SALT entre le début et la 48<sup>e</sup> semaine de l’étude**



Abréviations – f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; N : nombre total de patients; SALT : *Severity of Alopecia Tool* (outil d'évaluation de la gravité de l'alopecie).



Abréviations – f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; N : nombre total de patients; PGI-C : *Patient's Global Impression of Change* (impression globale du changement pour le patient).

#### Population pédiatrique

L'efficacité du traitement chez les enfants a été évaluée dans l'étude AA-I, qui comptait 105 patients de 12 à moins de 18 ans. Les résultats relatifs à l'efficacité du traitement pour cette tranche d'âge sont présentés au tableau 9 et concordent avec les résultats enregistrés dans la population globale de l'étude.

**Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité de LITFULO à la 24<sup>e</sup> semaine chez les patients de 12 à moins de 18 ans**

	LITFULO à 50 mg 1 f.p.j. (N = 16) Répondeurs (%)	Placebo (N = 19) Répondeurs (%)	Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)
Réponse SALT ≤ 20 <sup>a</sup>	25,0	0	25,0 (5,5 à 49,9)
Réponse SALT ≤ 10 <sup>b</sup>	12,5	0	12,5 (-5,9 à 36,4)

Abréviations – f.p.j. : fois par jour; IC : intervalle de confiance; N : nombre total de patients; SALT : *Severity of Alopecia Tool* (outil d'évaluation de la gravité de l'alopecie).

- Les patients qui présentaient une réponse SALT ≤ 20 avaient une perte de cheveux inférieure ou égale à 20 %. Le score SALT varie de 0 à 100, où 0 désigne l'absence de perte de cheveux et 100, la perte totale des cheveux.
- Les patients qui présentaient une réponse SALT ≤ 10 avaient une perte de cheveux inférieure ou égale à 10 %. Le score SALT varie de 0 à 100, où 0 désigne l'absence de perte de cheveux et 100, la perte totale des cheveux.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** La baisse du nombre de lymphocytes et la diminution de la cellularité lymphoïde des organes et tissus des systèmes immunitaire et hématolymphopoïétique observées lors d'études de toxicité non cliniques ont été attribuées aux propriétés pharmacologiques du ritlécitinib (inhibition de la JAK3 et des kinases de la famille Tec). Des études de toxicité chronique menée chez le chien ont mis en évidence les signes d'une infection opportuniste réversible secondaire à une immunosuppression à des doses équivalant à 14 fois ou plus la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

**Cancérogénicité :** Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé chez des souris Tg.rasH2 de 6 mois qui ont reçu le ritlécitinib à une dose correspondant à une exposition 11 fois supérieure à la DMRH, selon l'aire sous la courbe (ASC) de la fraction libre. Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans menée chez le rat, une augmentation de l'incidence des cas de thymomes bénins et malins regroupés chez les rates, de même que de l'incidence des cas d'adénomes folliculaires de la thyroïde et des cas d'adénomes et de carcinomes folliculaires regroupés chez les rats mâles a été observée après l'administration de ritlécitinib à une dose correspondant à une exposition 29 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre. Aucun thymome ni adénome folliculaire de la thyroïde en lien avec le ritlécitinib n'a été observé à une exposition 6,3 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre.

**Génotoxicité :** Le ritlécitinib ne s'est pas révélé mutagène lors du test de mutation bactérienne (test d'Ames). Le ritlécitinib est aneugène in vitro, mais il n'est pas aneugène ni clastogène à une exposition 130 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre, d'après les résultats du test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de rat (in vivo). Le ritlécitinib ne présente pas de risque de génotoxicité cliniquement pertinent.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** Le ritlécitinib n'a eu aucun effet sur la fertilité des rates à une exposition 55 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre. Des effets sur la fertilité des rats mâles ont été observés (augmentation de la perte embryonnaire avant l'implantation entraînant une diminution du nombre de sites d'implantation et, par conséquent, de la taille de la portée chez des rates qui n'avaient pas reçu de ritlécitinib, mais qui s'étaient accouplées avec des mâles en ayant reçu) à une exposition 55 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre. Le ritlécitinib n'a exercé aucun effet sur la fertilité des rats mâles à une exposition 14 fois supérieure à la DMRH, selon l'ASC de la fraction libre. Aucun effet sur la spermatogenèse (nombre de spermatozoïdes, production de sperme ainsi que motilité et morphologie des spermatozoïdes) n'a été noté, quelle que soit la dose administrée.

Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des rates gravides, l'administration de ritlécitinib par voie orale du 6<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de gestation a entraîné des malformations et anomalies du squelette et une diminution du poids des fœtus à une exposition supérieure ou égale à 49 fois l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été noté à une exposition 16 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH.

Dans une étude sur le développement embryofœtal menée chez des lapines gravides, l'administration de ritlécitinib par voie orale du 7<sup>e</sup> au 19<sup>e</sup> jour de gestation a été associée à une diminution du poids fœtal moyen et à une augmentation de l'incidence des pertes embryonnaires après l'implantation, des malformations viscérales ainsi que des malformations et anomalies squelettiques à une exposition 55 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été noté à une exposition 12 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH.

Lors d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez le rat, l'administration de ritlécitinib par voie orale du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 20<sup>e</sup> jour de lactation a eu des effets toxiques sur le développement, notamment une diminution de la survie postnatale et du poids corporel des rejets ainsi qu'un retard de développement secondaire (p. ex., perméabilité vaginale retardée), à une exposition 41 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH. Le nombre moyen de corps jaunes et, par conséquent, le nombre de sites d'implantation était moins élevé chez les femelles de la génération F1 à une exposition 41 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH. Aucun effet sur le développement prénatal et postnatal n'a été noté à une exposition 14 fois supérieure à l'ASC de la fraction libre observée après l'administration de la DMRH.

**Lactation :** À la suite de l'administration de ritlécitinib à des rates en lactation, les concentrations de ritlécitinib dans le lait étaient plus élevées au fil du temps que les concentrations dans le plasma, avec un rapport moyen entre l'ASC du lait maternel et l'ASC plasmatique de 2,2.

**Toxicité neurologique :** Au cours d'études de 9 mois sur la toxicité de doses multiples menées chez le chien, une dystrophie axonale réversible a été observée dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) à des doses de 20 mg/kg/jour ou plus ( $\geq 14$  fois la DMRH, en fonction de l'ASC). Aux doses de 40 mg/kg/jour (33 fois la DMRH, en fonction de l'ASC), la dystrophie axonale liée au ritlécitinib a causé une perte auditive et des anomalies des ondes du test des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (PEATC), les deux manifestations ayant été réversibles. D'autres études mécanistes ont fourni des données préliminaires indiquant que la dystrophie axonale liée au ritlécitinib pourrait être due à des liaisons hors cible, sans toutefois élucider le mécanisme sous-jacent de la dystrophie axonale chez le chien. Bien que ces études aient montré le caractère réversible de ces effets après l'arrêt de l'administration du ritlécitinib chez les chiens, on ne peut exclure totalement l'existence d'un risque pour les patients exposés à un schéma posologique à long terme (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)*).

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr LITFULO<sup>MC</sup>

#### Capsules de ritlécitinib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LITFULO** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LITFULO** sont disponibles.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Infections graves

- Le fait de prendre LITFULO augmente vos risques de contracter une infection grave. Ces infections peuvent nécessiter une hospitalisation ou entraîner la mort.
- Vous ne devez pas prendre LITFULO si vous avez une infection active, car LITFULO peut l'aggraver. Si vous souffrez d'une infection, y compris une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre LITFULO.
- Votre professionnel de la santé évaluera votre risque de tuberculose avant et pendant votre traitement par LITFULO.
- Si vous avez un symptôme, quel qu'il soit, d'une infection avant ou pendant le traitement par LITFULO, consultez votre professionnel de la santé. Les symptômes d'une infection sont, entre autres, la fièvre, les sueurs, les frissons, les douleurs musculaires, la toux, l'essoufflement, le sang dans les crachats, la perte de poids, la diarrhée, les douleurs à l'estomac, la sensation de brûlure lorsque vous urinez, le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, une grande fatigue et le mal de gorge.

##### Cancer

- LITFULO peut accroître le risque de cancers.

Pour en savoir plus, voir « **Autres mises en garde** ».

#### Pourquoi utilise-t-on LITFULO?

- LITFULO est employé pour le traitement de l'alopecie areata sévère chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.
- L'emploi de LITFULO chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas approuvé.

### **Comment LITFULO agit-il?**

LITFULO réduit l'activité de certaines enzymes, appelées « kinases », dans l'organisme. Cela a pour effet de changer le fonctionnement du système immunitaire et de diminuer l'inflammation, ce qui permet aux cheveux et aux poils de repousser chez les personnes atteintes d'alopecie areata sévère.

### **Quels sont les ingrédients de LITFULO?**

Ingrédient médicamenteux : tosylate de ritlécitinib

Ingrédients non médicamenteux : crospovidone, bleu FDC n° 1, oxyde de fer jaune, dibéhénate de glycéryle, hypromellose, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, dioxyde de titane

### **LITFULO se présente sous la forme pharmaceutique suivante :**

Capsules de 50 mg de ritlécitinib (sous forme de tosylate de ritlécitinib)

### **N'utilisez pas LITFULO dans les cas suivants :**

- si vous êtes allergique au tosylate de ritlécitinib ou à tout autre ingrédient de LITFULO;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par LITFULO;
- si vous avez des problèmes de foie sévères.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LITFULO, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- avez une infection, y compris une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition. Vous ne devez pas prendre LITFULO si vous avez une infection active;
- avez une maladie qui affaiblit le système immunitaire;
- prenez un médicament qui affaiblit le système immunitaire, puisqu'il est déconseillé de prendre LITFULO avec ces médicaments;
- avez récemment reçu un vaccin vivant ou atténué, ou prévoyez d'en recevoir un, y compris le vaccin contre le zona;
- avez une infection par le virus de l'hépatite B ou par le virus de l'hépatite C;
- avez récemment séjourné dans une région à forte prévalence d'infections fongiques;
- avez un faible nombre de plaquettes ou de globules blancs;
- avez, ou avez déjà eu, un cancer;
- avez des problèmes aux reins ou avez déjà eu une greffe de rein;
- êtes diabétique ou âgé de 65 ans ou plus, car ces personnes sont plus vulnérables aux infections;
- souffrez de troubles du cœur ou avez déjà fait un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque;
- avez déjà eu des caillots de sang dans les veines ou les artères de vos jambes, de vos poumons ou d'un œil;
- souffrez d'une maladie de la peau appelée « eczéma »;
- avez de la difficulté à digérer ou à dégrader certains sucres, un trouble appelé « intolérance au lactose ».

## **Autres mises en garde**

**Infections** : Si vous avez une infection, y compris une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition, informez-en votre professionnel de la santé avant de prendre LITFULO. Vous ne devez pas prendre LITFULO si vous avez une infection active. LITFULO peut augmenter le risque d'apparition ou d'aggravation d'une infection. Votre professionnel de la santé surveillera étroitement votre état afin de détecter toute infection durant votre traitement. Il pourrait aussi interrompre votre traitement par LITFULO jusqu'à ce qu'une infection se résorbe. Si vous avez n'importe quel symptôme d'une infection avant ou pendant le traitement par LITFULO, consultez votre professionnel de la santé. Les symptômes d'une infection sont, entre autres, la fièvre, les sueurs, les frissons, les douleurs musculaires, la toux, l'essoufflement, le sang dans les crachats, la perte de poids, la diarrhée, les douleurs à l'estomac, la sensation de brûlure lorsque vous urinez, le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, une grande fatigue et le mal de gorge.

**Tuberculose** : Avant de prendre LITFULO, dites à votre professionnel de la santé si vous êtes ou avez déjà été atteint de tuberculose. Informez-le également si vous avez récemment été en contact étroit avec une personne atteinte de cette maladie ou si vous avez séjourné dans une région à forte prévalence de tuberculose. Vous ne devez pas prendre LITFULO si vous avez une tuberculose active. Si vous avez ou avez déjà eu une tuberculose, votre professionnel de la santé pourrait vous traiter contre la tuberculose avant de commencer votre traitement par LITFULO. Il pourrait aussi vous traiter contre une tuberculose latente, une forme de tuberculose dont les microbes sont comme endormis et ne provoquent pas la maladie, avant d'instaurer le traitement. Et il surveillera l'apparition d'une tuberculose tout au long de votre traitement.

**Herpès zoster** : Avant de prendre LITFULO, dites à votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu une infection par le virus de l'herpès, car LITFULO peut réactiver ce type d'infection.

**Zona** : Si vous présentez une éruption douloureuse de bulles sur la peau pendant votre traitement par LITFULO, dites-le à votre professionnel de la santé. Il pourrait s'agir du zona.

**Cancer** : Si vous avez, ou avez déjà eu, un cancer, dites-le à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre LITFULO. LITFULO peut accroître le risque de cancer, notamment du cancer de la peau. Suivez le conseil de votre professionnel de la santé et faites-vous examiner la peau durant votre traitement par LITFULO pour que tout signe de cancer puisse être détecté.

**Caillots sanguins** : Dites à votre professionnel de la santé si vous avez déjà eu des caillots sanguins dans les jambes, les poumons ou les yeux, ou si on vous a dit que vous risquez d'en avoir. Si vous avez des symptômes dus à des caillots de sang dans vos vaisseaux sanguins, obtenez immédiatement une aide d'urgence. Ces symptômes peuvent être une enflure ou de la douleur dans une jambe, une douleur à la poitrine, de l'essoufflement ou des changements soudains dans la vision (vision trouble, perte partielle ou totale de la vision).

**Problèmes cardiaques et accident vasculaire cérébral (AVC)** : Si vous avez un problème de cœur ou avez déjà fait une crise cardiaque ou un AVC, informez-en votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre LITFULO. LITFULO peut faire augmenter le risque de crise cardiaque et d'AVC. Obtenez immédiatement une aide médicale d'urgence si vous présentez des symptômes de crise cardiaque ou d'AVC pendant votre traitement par LITFULO. Ces symptômes comprennent l'apparition ou l'aggravation d'une douleur à la poitrine, de l'essoufflement, une faiblesse dans une partie ou un côté du corps et des troubles de l'élocution.



**Problèmes du système nerveux :** Si vous présentez des symptômes inexplicables dus à des problèmes nerveux pendant votre traitement par LITFULO, parlez-en à votre professionnel de la santé, car votre traitement devra peut-être être arrêté. Ces symptômes peuvent être des maux de tête, une sensation de brûlure ou des picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds, ou une altération du sens du toucher. Votre professionnel de la santé discutera avec vous de la possibilité d'abandonner votre traitement.

**Analyses sanguines et surveillance :** LITFULO pourrait entraîner une réduction du nombre de vos globules blancs et de vos plaquettes. Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines avant et pendant votre traitement par LITFULO. Il vérifiera si votre nombre de globules blancs et de plaquettes est faible. Si c'est le cas, votre professionnel de la santé pourrait décider de ne pas vous traiter par LITFULO ou d'arrêter votre traitement par LITFULO. Si vous présentez des symptômes d'un faible taux de globules blancs ou de plaquettes pendant votre traitement par LITFULO, parlez-en à votre professionnel de la santé. Ces symptômes peuvent être une plus grande vulnérabilité aux infections ou une tendance à faire des bleus et à saigner.

**Contraception chez la femme :** Vous ne devez pas prendre LITFULO si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. Vous devez employer un moyen de contraception efficace pendant le traitement par LITFULO et pendant un mois après la fin du traitement. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les moyens de contraception efficaces.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LITFULO :**

- le sumatriptan (utilisé pour traiter la migraine);
- le midazolam (utilisé pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil);
- la rifampine (utilisée pour traiter la tuberculose);
- les médicaments qui renferment de la caféine.

**Comment LITFULO s'administre-t-il?**

- Prenez toujours LITFULO exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Le traitement par LITFULO vous sera prescrit et sera pris en charge par un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'alopecie areata.
- Les capsules LITFULO doivent être avalées entières avec de l'eau. Il ne faut pas couper, écraser, ni mâcher les capsules.
- LITFULO peut être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous ne savez pas précisément comment prendre LITFULO, consultez votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait arrêter votre traitement selon votre réponse à LITFULO après 36 semaines.

**Dose habituelle**

Prendre une capsule une fois par jour.

## Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LITFULO, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

## Dose omise

Si vous oubliez une dose de LITFULO, prenez-la le plus vite possible. Par contre, si votre prochaine dose est prévue dans moins de 8 heures, sautez la dose oubliée. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LITFULO?

Lorsque vous utilisez LITFULO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

### Effets secondaires possibles :

- la diarrhée;
- l'acné;
- l'éruption cutanée;
- les étourdissements;
- une augmentation du taux de créatine phosphokinase, une enzyme (protéine) dans le sang mise en évidence par des analyses sanguines;
- la folliculite (inflammation des follicules pileux ou pores).

LITFULO peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé pourrait demander des analyses de sang avant et durant votre traitement par LITFULO, notamment pour vérifier vos taux d'enzymes hépatiques. Il déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Infection</b> : fièvre, sueurs, frissons, douleurs musculaires, toux, essoufflement, sang dans les crachats, perte de poids, diarrhée, douleurs à l'estomac, sensation de brûlure lorsque vous urinez, besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, fatigue, mal de gorge		X	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Zona (herpès zoster)</b> : éruption douloureuse de bulles remplies de liquide sur une bande de peau (qui touche parfois plus d'une région du corps), démangeaisons, maux de tête, fatigue, fièvre, frissons		X	
<b>Réaction allergique</b> : urticaire, éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge qui peuvent entraîner de la difficulté à respirer ou à avaler			X
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Lymphopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : vulnérabilité aux infections		X	
<b>Thrombopénie</b> (faible nombre de plaquettes) : tendance aux ecchymoses (bleus) et aux saignements anormalement longs quand on se blesse		X	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

## Conservation

Conservez LITFULO à la température ambiante (de 15 à 30 °C), dans son emballage d'origine. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur LITFULO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 29 novembre 2023