

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Velsipity 2 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа етразимодов аргинин (etrasimod arginine), еквивалентен на 2 mg етразимод.

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 0,0156 mg оцветител тартразин (E102).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Зелени, кръгли, филмирани таблетки с диаметър приблизително 6 mm, с вдлъбнато релефно означение „ETR“ от едната страна и „2“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Velsipity е показан за лечение на пациенти на възраст 16 години и повече с умерено тежък до тежък активен улцерозен колит (УК), които са имали недостатъчен отговор, загуба на отговор или непоносимост към конвенционална терапия или биологично средство.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на пациенти с улцерозен колит.

Дозировка

Препоръчителната доза е 2 mg етразимод, приемана веднъж дневно.

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, предписаната доза трябва да се приеме във времето, планирано за следващия прием; следващата доза не трябва да се удвоява.

Прекъсване на приема

Ако лечението е прекъснато за 7 или повече последователни дни, се препоръчва лечението да се възобнови като първите 3 дози се приемат с храна.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2).

Етразимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст над 65 години, като се имат предвид ограничените налични данни и потенциала за повишен риск от нежелани реакции в тази популация.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Етразимод не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на етразимод при деца и юноши на възраст под 16 години не са установени. Липсват данни.

Като се имат предвид ограничените данни при юноши на възраст 16 години и повече, етразимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с телесно тегло под 40 kg, поради потенциала за повишаване на експозицията (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Перорално приложение

Препоръчва се етразимод да се приема с храна през първите 3 дни с цел намаляване на потенциалните преходни ефекти на понижаване на сърдечната честота, свързани със започване на лечението (вж. точка 4.4). След това етразимод може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

Таблетките трябва да се поглъщат цели с вода и не трябва да се разделят, разтрошават или дъвчат, тъй като тези методи не са проучени в клинични изпитвания.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Състояние на имунна недостатъчност (вж. точка 4.4).
- Пациенти, които през последните 6 месеца са получили инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, транзиторна исхемична атака (ТИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация, или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).
- Пациенти с анамнеза за или наличен атриовентрикуларен (AV) блок втора степен Mobitz тип II или AV блок трета степен, синдром на болния синусов възел или сино-атриален блок, освен ако пациентът носи функциониращ пейсмейкър.
- Тежки активни инфекции, активни хронични инфекции, като хепатит или туберкулоза (вж. точка 4.4).
- Активни злокачествени заболявания.
- Тежка степен на чернодробно увреждане.
- По време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Брадиаритмия и забавяне в атриовентрикуларната проводимост

Започване на лечение с етразимод

Преди започване на лечение с етразимод при всички пациенти трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ) за оценка за налични отклонения в сърдечната функция. При пациентите със съществуващи заболявания се препоръчва проследяване при прилагането на първата доза (вж. по-долу). Когато се започне отново лечение с етразимод, след прекъсване от 7 или повече последователни дни, е препоръчително да се направи второ ЕКГ след изходното ниво и/или да се направи проследяване в зависимост от резултатите от първоначалната оценка, промяната в характеристиките на пациента и продължителността на спиране.

Започването на етразимод може да доведе до преходно понижаване на сърдечната честота и забавянето на AV проводимостта (вж. точки 4.8 и 5.1).

Трябва да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с етразимод при пациенти, получаващи лечение с бета-блокери, поради потенциални адитивни ефекти върху понижаването на сърдечната честота. Трябва да се подходи с повишено внимание и ако пациентите получават калциеви антагонисти, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала и антиаритмични лекарства клас Ia и клас III (вж. точка 4.5), тъй като едновременното приложение на тези лекарства с етразимод може да доведе до адитивни ефекти.

Може да е необходимо временно спиране на лечението с бета-блокери преди започване на терапия с етразимод в зависимост от сърдечната честота в покой преди започване на терапията (вж. също точката по-долу и точка 4.5). Ако се налага прекъсване, лечението с бета-блокери може да се започне отново в зависимост от времето, необходимо за достигане на стойностите на сърдечната честота от изходното ниво. Лечение с бета-блокери може да се започне при пациенти, получаващи установена доза етразимод.

Преди започване на лечение с етразимод трябва да се потърси съвет от кардиолог за определяне на съотношението полза/риск и най-подходящата стратегия за проследяване при пациентите със следните заболявания:

- значително удължаване на QT интервала ($QTcF \geq 450$ msec при мъже, ≥ 470 msec при жени);
- аритмии, изискващи лечение с антиаритмични лекарства клас Ia или клас III;
- нестабилна исхемична болест на сърцето, анамнеза за сърдечен арест, мозъчносъдово заболяване (възникнало повече от 6 месеца преди започване на лечение) или нелекувана хипертония;
- анамнеза за симптоматична брадикардия, рекурентен кардиогенен синкоп или сериозна, нелекувана сънна апнея.

Проследяване след първата доза при пациенти с определени, вече съществуващи, сърдечни заболявания

Поради риска от преходни понижения на сърдечната честота при започване на етразимод, се препоръчва 4 часа проследяване за признаци и симптоми на симптоматична брадикардия след първата доза при пациентите със сърдечна честота в покой < 50 удара в минута, AV блок втора степен [Mobitz тип I] и анамнеза за инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да се проследяват чрез почасово измерване на пулса и кръвното налягане през този 4-часов период. Препоръчва се ЕКГ преди и в края на този 4-часов период.

При пациентите се препоръчва допълнително проследяване, ако след края на 4-часовия период:

- сърдечната честота е < 45 удара в минута;

- сърдечната честота е с най-ниската стойност след прием, което предполага, че максималното понижаване на сърдечната честота може все още да не е настъпило;
- ЕКГ показва данни за новопоявил се AV блок втора или по-висока степен;
- QTc интервалът е ≥ 500 msec.

В тези случаи трябва да се започне подходящо лечение и наблюдението трябва да продължи до отзвучаване на симптомите/находките. Ако е необходимо медицинско лечение, проследяването трябва да продължи през нощта и 4-часовият период на проследяване трябва да се повтори след втората доза етразимод.

Инфекции

Риск от инфекции

Етразимод предизвиква средно понижаване на броя на лимфоцитите в периферната кръв, вариращо от 43 до 55% от стойностите на изходното ниво през 52-седмичния период, поради обратимо секвестриране (задържане) на лимфоцитите в лимфоидните тъкани (вж. точка 5.1). Поради това етразимод може да увеличи податливостта към инфекции (вж. точка 4.8).

Преди да се започне лечение трябва да се осигури наличието на направено наскоро (т.е. в рамките на последните 6 месеца или след спиране на предходната терапия за УК) изследване на пълната кръвна картина (ПКК), включително брой на лимфоцитите.

Препоръчват се също периодични оценки на ПКК по време на лечението. Ако бъде потвърден абсолютен брой на лимфоцитите $< 0,2 \times 10^9/l$, това трябва да доведе до прекъсване на лечението с етразимод, докато нивото достигне $> 0,5 \times 10^9/l$; тогава може да се обмисли повторно започване на етразимод (вж. точка 4.2).

При пациенти с активни инфекции започването на лечение с етразимод трябва да се отложи до отзвучаване на инфекцията (вж. точка 4.3).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават своевременно на лекаря си за симптоми на инфекция. Необходимо е прилагането на ефективни диагностични и терапевтични стратегии при пациентите със симптоми на инфекция по време на лечението.

Ако пациентът развие сериозна инфекция, трябва да се обмисли прекъсване на етразимод.

Тъй като остатъчните фармакодинамични ефекти, като ефекта на понижаване на броя на периферните лимфоцити, може да персистира до 2 седмици след прекратяване на етразимод, наблюдението за инфекция трябва да продължи през този период (вж. точка 5.1).

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ е опортюнистична вирусна инфекция на мозъка, причинявана от вируса на John Cunningham (JCV), която обикновено се появява при пациенти, които са имунокомпрометирани, и може да доведе до смърт или тежка инвалидност. Типичните симптоми, свързани с ПМЛ, са разнообразни, прогресират в продължение на дни до седмици и включват прогресираща слабост в едната страна на тялото или непохватност на крайниците, смущения на зрението и промени в мисленето, паметта и ориентацията, които водят до обърканост и промени на личността.

ПМЛ се съобщава при пациенти с множествена склероза, лекувани със сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор, и се свързва с някои рискови фактори (напр. имунокомпрометирани пациенти, политерапия с имуносупресанти). Лекарите трябва да внимават за клинични симптоми или неочаквани неврологични находки, предполагащи наличие на ПМЛ. При съмнение за ПМЛ, лечението с етразимод трябва да се прекрати до изключване на ПМЛ чрез подходяща диагностична оценка.

При потвърждаване на ПМЛ лечението с етразимод трябва да бъде прекратено.

Предходно и съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или некортикостероидни имуносупресивни терапии

В клинични проучвания пациентите, които получават етразимод, не трябва да получават съпътстващо лечение с антинеопластични, имуномодулиращи или некортикостероидни имуносупресивни терапии, използвани за лечение на УК. В клинични проучвания съпътстващата употреба на кортикостероиди е разрешена, но дългосрочните данни за съпътстващата употреба на етразимод и кортикостероиди са ограничени (вж. точка 5.1).

Трябва да се обърне особено внимание при едновременно приложение на етразимод и лечение с антинеопластични лекарства, имуномодулатори или имуносупресори (включително кортикостероиди) при пациентите, поради риск от адитивни ефекти по отношение на имунната система по време на провеждане на такова лечение (вж. точка 4.5).

При преминаване към етразимод от имуносупресивни терапии трябва да се имат предвид продължителността на ефектите и механизмът на действие за избягване на непредвидени адитивни ефекти върху имунната система. Може да се наложи прилагането на подходящ период на медикаментозно почистване.

Ваксинации

Липсват клинични данни за ефикасността и безопасността на ваксинации при пациенти, приемащи етразимод. Ваксините може да са по-малко ефикасни, ако бъдат приложени по време на лечението с етразимод. Ако са необходими имунизации с живи атенюирани ваксини, те трябва да бъдат приложени най-малко 4 седмици преди започване на лечение с етразимод. Употребата на живи атенюирани ваксини по време на и за най-малко 2 седмици след лечението с етразимод трябва да се избягва (вж. точка 5.1).

Препоръчва се прилагане на всички необходими имунизации в съответствие с текущите указания за имунизация преди започване на лечение с етразимод.

Чернодробно увреждане

Възможно е да се наблюдават повишения на аминотрансферазите при пациенти, получаващи етразимод (вж. точка 4.8). Трябва да е налична информация за изследвани наскоро (т.е. в рамките на последните 6 месеца) нива на трансаминази и билирубин, преди започване на лечение с етразимод.

При липса на клинични симптоми нивата на чернодробните трансаминази и билирубина трябва да се проследят на 1-ия, 3-ия, 6-ия, 9-ия и 12-ия месец от лечението и периодично след това.

При пациенти, при които се наблюдават симптоми, предполагащи чернодробна дисфункция като необяснимо гадене, повръщане, коремна болка, умора, анорексия или жълтеница и/или потъмняване на урината, трябва незабавно да бъдат изследвани чернодробните ензими. Етразимод трябва да се прекрати, ако бъде потвърдено значително чернодробно увреждане (напр. аланин аминотрансферазата (ALT) превишава 3 пъти горната граница на нормата (ULN) и общият билирубин превишава 2 пъти ULN).

Възобновяването на терапията ще зависи от това дали е установена друга причина за чернодробното увреждане и в зависимост от ползите за пациента от възобновяването на терапията с етразимод спрямо рисковете от повторна поява на нарушена функция на черния дроб. Въпреки че липсват данни, които да доказват, че по време на приема на етразимод при пациентите с предшестващо чернодробно заболяване е по-вероятно да бъдат наблюдавани повишени стойности на чернодробните функционални тестове, е необходимо повишено внимание при пациенти с анамнеза за предшестващо значимо чернодробно заболяване.

Повишаване на кръвното налягане

В клинични проучвания хипертония се съобщава по-често при пациенти, лекувани с етразимод, отколкото при пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се проследява по време на лечението с етразимод и да се лекува по подходящ начин.

Жени с детероден потенциал

Въз основа на проучвания при животни етразимод може да предизвика увреждане на плода (вж. точки 4.6 и 5.3). Поради риск за плода етразимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точки 4.3 и 4.6). Преди започване на лечението жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани за съществуващия риск за плода; трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност и трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на най-малко 14 дни след преустановяване на лечението (вж. точка 4.6).

Макулен едем

S1P рецепторните модулатори, включително етразимод, се свързват с повишен риск от макулен едем. Макулен едем със или без зрителни симптоми се съобщава при 0,3% от пациентите, лекувани с Velsipity.

Пациентите с анамнеза за захарен диабет, увеит и/или основно/съпътстващо заболяване на ретината са с повишен риск от макулен едем по време на лечение с етразимод (вж. точка 4.8). Препоръчва се при тези пациенти да се направи офталмологична оценка преди започване на лечението с етразимод и да се провеждат проследяващи оценки, докато се прилага лечението.

При пациентите без горните рискови фактори се препоръчва офталмологична оценка на очното дъно, включително на макулата, в рамките на 3-4 месеца след започване на лечението с етразимод (случаите, съобщени при етразимод, се наблюдават в тази времева рамка) и по всяко време, ако има някаква промяна в зрението, докато приемат етразимод.

Пациентите със зрителни симптоми на макулен едем трябва да бъдат оценени и ако бъде потвърден, лечението с етразимод трябва да се прекрати. При вземане на решение дали да се започне отново лечението с етразимод след отзвучаване на симптомите трябва да се имат предвид потенциалните ползи и рискове при отделните пациенти.

Злокачествени заболявания

Получени са съобщения за злокачествени заболявания (включително злокачествени заболявания на кожата) при пациентите, лекувани с S1P рецепторни модулатори. Ако се наблюдава подозрителна лезия на кожата, тя трябва да се оцени своевременно.

Тъй като потенциалният риск за възникване на кожни неоплазми нараства, пациентите, лекувани с етразимод трябва да бъдат предупредени да не се излагат на слънчева светлина без защита. При тези пациенти не трябва да се прилага съпътстваща фототерапия с UV В лъчение или PUVA-фотохимиотерапия.

Синдром на обратима задна енцефалопатия (COZE)

Съобщава се за редки случаи на COZE при пациенти, получаващи S1P рецепторни модулатори. Ако пациент, лекуван с етразимод, развие някакви неврологични или психиатрични симптоми/признаци (напр. когнитивни дефицити, промени в поведението, кортикални зрителни нарушения или някакви други неврологични кортикални симптоми/признаци), някакви симптоми/признаци, предполагащи повишение на вътречерепното налягане или ускоряващо се неврологично влошаване, лекарят трябва своевременно да планира физикален и неврологичен

преглед и да обмисли ЯМР. Симптомите на СОЗЕ обикновено са обратими, но могат да се развият до исхемичен инсулт или мозъчен кръвоизлив. Забавянето на диагнозата и лечението могат да доведат до трайни неврологични последици. При съмнение за СОЗЕ лечението с етразимод трябва да се прекрати.

Взаимодействие с други лекарствени продукти, CYP2C9 полиморфизъм

Не се препоръчва едновременното приложение на етразимод с терапевтично средство или комбинация от средства, които са умерени до силни инхибитори на два или повече от следните CYP изоензими (CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4) поради риска от повишена експозиция на етразимод (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва едновременното приложение на етразимод с терапевтично средство или комбинация от средства, които са умерени до силни индуктори на два или повече от следните CYP изоензими (CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4) поради риска от понижена експозиция на етразимод (вж. точка 4.5).

Употребата на етразимод не се препоръчва при пациенти, за които е известно или има съмнения, че са слаби метаболитатори по отношение на CYP2C9 (< 5% от населението) и които приемат лекарствени продукти, които са умерени или силни инхибитори на CYP2C8 и/или CYP3A4, поради риска от повишена експозиция на етразимод (вж. точка 4.5).

Ефекти върху дихателната система

Намаления на абсолютния форсиран експираторен обем за 1 секунда (Forced expiratory volume over 1 second, FEV₁) и форсирания витален капацитет (Forced vital capacity, FVC) са наблюдавани при пациенти, лекувани с S1P рецепторни модулатори, включително етразимод. Етразимод трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко заболяване на дихателната система (напр. белодробна фиброза, астма и хронична обструктивна белодробна болест).

Помощни вещества

Тартразин

Този лекарствен продукт съдържа тартразин (E102), който може да предизвика алергични реакции.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на инхибитори на CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 върху етразимод

Едновременното приложение на етразимод с флуконазол в стационарно състояние (умерен CYP2C9 и CYP3A4 инхибитор) повишава експозицията (AUC) на етразимод с 84%.

Едновременното приложение на етразимод с терапевтично средство или комбинация от средства, които са умерени до силни инхибитори на два или повече от следните CYP изоензими (CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4) (напр. флуконазол) повишава експозицията на етразимод и не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ефекти на индуктори на CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 върху етразимод

Едновременното приложение на етразимод с рифампицин (силен CYP3A4, умерен CYP2C8 и CYP2C9 индуктор) понижава експозицията (AUC) на етразимод с 49%. Едновременното

приложение на етразимод с терапевтично средство или комбинация от средства, които са умерени до силни индуктори на два или повече от следните CYP изоензими (CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4) (напр. рифампицин, ензалутамид) понижава експозицията на етразимод и не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Ефект на CYP2C9 полиморфизъм

Поради потенциала за повишаване на експозицията на етразимод едновременното приложение на етразимод не се препоръчва при пациенти, за които е известно или има съмнение, че са слаби метаболитатори по отношение на CYP2C9 (< 5% от населението) и които приемат лекарствени продукти, които са умерени или силни инхибитори на CYP2C8 и/или CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Бета-блокери и калциеви антагонисти

Започването на бета-блокери при установено лечение с етразимод не е проучено.

Ефектът на едновременно приложение на етразимод и калциев антагонист не е проучено.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, получаващи лекарствени продукти, които забавят сърдечната честота или атриовентрикуларната проводимост, поради потенциални адитивни ефекти върху забавянето на сърдечната честота (вж. точка 4.4).

Антиаритмични лекарства, лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, лекарствени продукти, които може да понижат сърдечната честота.

Етразимод не е проучен при пациенти, приемащи лекарствени продукти, удължаващи QT интервала.

Антиаритмичните лекарства клас Ia (напр. хинидин, прокаинамид) и клас III (напр. амиодарон, соталол) се свързват със случаи на Torsades de Pointes при пациенти с брадикардия. Ако се обмисля лечение с етразимод при пациенти, приемащи антиаритмични лекарства клас Ia или клас III, трябва да се потърси съвет от кардиолог (вж. точка 4.4).

Поради потенциалните адитивни ефекти върху сърдечната честота, ако се обмисля започване на лечение с етразимод при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които удължават QT интервала, трябва да се потърси съвет от кардиолог (вж. точка 4.4).

Антинеопластични, имуномодулиращи или некортикостероидни имуносупресивни терапии

Етразимод не е проучван в комбинация с антинеопластични, имуномодулиращи или некортикостероидни имуносупресивни терапии. Трябва да се подхожда с повишено внимание при едновременното им приложение поради риска от адитивни ефекти върху имунната система по време на такива лечения и през седмиците след приложението (вж. точка 4.4).

Ваксинация

Ваксинациите може да са по-малко ефективни, ако са приложени по време и до 2 седмици след прекратяване на лечението с етразимод. Използването на живи атенюирани ваксини може да е свързано с риск от инфекция и затова трябва да се избягва по време на лечение с етразимод и за най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с етразимод (вж. точка 4.4).

Перорални контрацептиви

Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката и фармакодинамиката на перорални контрацептиви, съдържащи 30 µg етинил естрадиол и 150 µg левоноргестрел при

едновременно приложение с етразимод. Едновременното приложение на етразимод с перорални контрацептиви, съдържащи етинил естрадиол и левоноргестрел, повишава стойностите на AUC на етинил естрадиол и левоноргестрел със съответно приблизително 24% и 32%.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Velsipity е противопоказан при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция (вж. точка 4.3). Поради тази причина, преди започване на лечението при жени с детероден потенциал, трябва да е налице отрицателен резултат от тест за бременност и да се направи консултация във връзка със сериозния риск за плода. С оглед на времето, което е необходимо за елиминиране на етразимод от организма след спиране на лечението, потенциалният риск за фетуса може да персистира и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с етразимод и за най-малко 14 дни след прекратяване на лечението (вж. точка 4.4).

Конкретни мерки са включени също така в контролния списък за медицинските специалисти. Тези мерки трябва да се въведат преди етразимод да се предпише на жени и по време на лечението.

Бременност

Налични са ограничени данни от употребата на етразимод при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Клиничният опит с друг сфингозин-1-фосфат рецепторен модулатор показва 2 пъти по-висок риск от големи вродени малформации, когато се прилага по време на бременност в сравнение с честотата, наблюдавана в общата популация. На базата на опита при хора, етразимод може да причини вродени малформации, когато се приема по време на първия триместър от бременността. Ограничените налични данни за етразимод при хора предполагат също повишен риск изходът на бременността да е с аномалии. Затова Velsipity е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Етразимод трябва да бъде спрян най-малко 14 дни преди планирана бременност (вж. точка 4.4). Ако жена забременее по време на лечението, приемът на етразимод трябва да се спре незабавно. Необходимо е да се направи медицинска консултация относно риска от увреждане на плода, свързан с лечението, и да се провеждат проследяващи прегледи.

Кърмене

Не е известно дали етразимод се екскретира в кърмата. Проучване при плъхове в период на лактация показва екскреция на етразимод в кърмата (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Етразимод не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на етразимод върху фертилитета при хора не е оценен. В проучвания при животни не са наблюдавани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Етразимод не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това пациентите, които изпитат замаяност след прием на етразимод, трябва да избягват шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са лимфопения (11%) и главоболие (7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с етразимод, са изброени по-долу по системо-органен клас и категория по честота. При всяко групиране по системо-органен клас и честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Честотите са определени, като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас (SOC)	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации		Инфекция на пикочните пътища ^a инфекции на долните дихателни пътища ^b	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Лимфопения ^b	Неутропения	
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперхолестеролемия ^г	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност	
Нарушения на очите		Зрително нарушение	Макулен едем
Сърдечни нарушения		Брадикардия ^д	Атриовентрикуларен блок ^е
Съдови нарушения		Хипертония	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени чернодробни ензими	

^a Инфекция на пикочните пътища включва инфекция на пикочните пътища и цистит.

^b Инфекции на долните дихателни пътища включва бронхит и пневмония.

^b Лимфопения включва лимфопения, понижен брой на лимфоцитите и понижен процент на лимфоцитите.

^г Хиперхолестеролемия включва хиперхолестеролемия и повишен холестерол в кръвта.

^д Брадикардия включва брадикардия и синусова брадикардия. Допълнителна информация е предоставена по-долу в „Описание на избрани нежелани реакции“.

^е Атриовентрикуларен блок включва първа или втора степен Mobitz тип I. Вижте по-долу в „Описание на избрани нежелани реакции“.

Описание на избрани нежелани реакции

Брадиаритмия

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 брадикардия се съобщава като нежелана реакция в деня на започване на лечението при 1,5% от пациентите, лекувани с етразимод. На ден 2 брадикардия се съобщава като нежелана реакция при 0,4% от пациентите, лекувани с етразимод. Брадикардия се отчита по-често при проследяване с ЕКГ (вж. точка 5.1).

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 в деня на започване на лечението се съобщава за събития на AV блок първа или втора степен Mobitz тип I като нежелано събитие при 0,6% от пациентите, лекувани с етразимод. Събитията на AV блок са предимно преходни и асимптоматични. Удължаване на PR интервала се отчита по-често при проследяване с ЕКГ (вж. точка 5.1).

Инфекции

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 общата честота на инфекции и честотата на сериозни инфекции при пациентите, лекувани с етразимод, е сравнима с тази при пациенти, които получават плацебо (съответно 18,8% спрямо 17,7% и 0,6% спрямо 1,9%). Етразимод повишава риска от инфекции на пикочните и долните дихателни пътища (вж. таблица 1).

Понижаване на броя на лимфоцитите и на броя на неутрофилите в кръвта

Етразимод частично и обратимо блокира способността на лимфоцитите да напуснат лимфоидните органи, което понижава броя на лимфоцитите в периферната кръв (вж. точка 5.1). Делът на пациентите, лекувани с етразимод, при които се наблюдава брой на лимфоцитите под $0,2 \times 10^9/l$ е 3,5% в ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12. Тези събития не водят до прекъсване на лечението. Етразимод причинява обратимо понижаване на броя на неутрофилите: делът на пациентите, лекувани с етразимод, при които се наблюдава брой на неутрофилите под $0,5 \times 10^9/l$ е 0,2% в ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12. Тези събития не водят до прекъсване на лечението.

Повишени чернодробни ензими

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 повишения на ALT до 5 пъти и 3 пъти ULN или повече се наблюдава при съответно 0,9% и 4,0% от пациентите, лекувани с етразимод.

По-голямата част (75%) от пациентите с ALT над 3 пъти ULN продължават лечението с етразимод със стойности, връщащи се до под 3 пъти ULN, докато получават лечение.

Като цяло процентът на случаите на прекратяване поради повишение на чернодробните ензими е 0,4% при пациентите, лекувани с етразимод.

Повишените чернодробни ензими включват случаи на повишена гама глутамил трансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция, чернодробно нарушение, отклонения в чернодробните функционални тестове и повишени трансаминази (вж. таблица 1).

Повишаване на кръвното налягане

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 пациентите, лекувани с етразимод, са със средно повишение от приблизително 1 до 4 mm Hg на систолното кръвно налягане и приблизително 1 до 2 mm Hg на диастолното кръвно налягане. Повишението първо е установено след 2 седмици лечение и се запазва в рамките на указания среден диапазон на повишение на кръвното налягане в хода на лечението. Хипертония се съобщава като нежелана реакция при 2,1% от пациентите, лекувани с етразимод. Всички събития са леки до умерени по тежест.

Макулен едем

В ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 макулен едем се съобщава при 0,4% от пациентите, лекувани с етразимод.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При пациентите с предозиране на етразимод признаците и симптомите на брадикардия трябва да се проследяват, което може да включва проследяване през нощта. Трябва да се извършват редовни измервания на сърдечната честота, кръвното налягане и да се прави ЕКГ. Няма специфичен антидот за етразимод. Понижението на сърдечната честота, индуцирано от етразимод, може да бъде неутрализирано чрез парентерално приложение на атропин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори, сфингозин 1-фосфат (S1P) рецепторни модулатори, етразимод; АТС код: L04AE05

Механизъм на действие

Етразимод е сфингозин-1-фосфат (S1P) рецепторен модулатор, който се свързва към рецепторите S1P₁, 4 и 5 (S1P_{1,4,5}) и е балансиран агонист на G-протеин и бета-арестин при S1P₁. Етразимод има минимална активност спрямо S1P₃ и няма активност върху S1P₂. Етразимод частично и обратимо блокира способността на лимфоцитите да напуснат лимфоидните органи, което понижава броя на лимфоцитите в периферната кръв, и по този начин понижава броя на активираните лимфоцити в тъканите.

Механизмът, по-който етразимод оказва терапевтични ефекти при УК, е неизвестен, но може да включва намаляване на мигрирането на лимфоцити в местата на възпаление. Индуцираното от етразимод намаление на лимфоцитите в периферната циркулация има ефекти върху диференциацията на субпопулациите левкоцити, като по-голямо е намалението на клетките, участващи в адаптивния имунен отговор, за който е известно, че е водещ в патологията на УК. Етразимод оказва минимален ефект върху клетките, участващи във вродения имунен отговор, което допринася за имунния надзор.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна честота и ритъм

Етразимод може да доведе до преходно понижаване на сърдечната честота и AV проводимостта при започване на лечение (вж. точки 4.4 и 4.8). На ден 1 при пациенти с УК от ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12 33% от участниците имат брадикардия (най-ниски стойности на сърдечна честота под 60 удара в минута през първите 4 часа), или значима брадикардия при 2,5% (най-ниски стойности на сърдечна честота под 50 удара в минута). Нито един пациент не е имал сърдечна честота < 40 удара в минута след първата доза. Най-голямото средно намаление на сърдечната честота е наблюдавано на час 2 или 3 след приема. На ден 1 средната (SD) промяна на PR интервала от преди приложение на дозата до 4 часа след дозата етразимод е 5,5 msec (18,84). Удължаване на PR интервала > 200 msec е отчетено при ЕКГ при 5,1%, и удължаване от по-висока степен (> 230 msec) при 1,8% от участниците.

Намаление на броя на лимфоцитите и неутрофилите в кръвта

В контролирани клинични проучвания средното понижение на броя на лимфоцитите до приблизително 50% спрямо изходното ниво е след 2 седмици (приблизителен среден брой на лимфоцитите в кръвта $0,9 \times 10^9/l$), консистентно с механизма на действие, и пониженият брой на лимфоцитите се запазва по време на лечение с етразимод веднъж дневно.

В контролирани клинични проучвания с етразимод се наблюдава понижение на броя на неутрофилите; средният брой на неутрофилите е обикновено в нормалния диапазон по време на лечението с етразимод. По-нисък брой на неутрофилите се запазва по време на лечението с етразимод и се връща към нормални стойности след прекъсване на лечението.

Наблюдава се намаление на броя на В-клетките в периферната кръв [$CD19^+$] и Т-клетките [$CD3^+$], Т-хелперите [$CD3^+CD4^+$] и подгрупите Т-цитотоксични [$CD3^+CD8^+$] клетки, докато NK клетките и моноцитите остават без промяна. Т-хелперите са много по-чувствителни към ефектите на етразимод отколкото Т-цитотоксичните клетки.

Абсолютният брой на лимфоцитите в периферната кръв се връща в нормалния диапазон при 90% от пациентите в рамките на 1 до 2 седмици след спиране на лечението въз основа на популяционен фармакокинетичен/фармакодинамичен модел.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на етразимод е оценена в 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания (ELEVATE UC 52 и ELEVATE UC 12) при пациенти на възраст от 16 до 80 години с умерено тежък до тежък активен улцерозен колит.

И в двете проучвания са включени пациенти без достатъчен отговор, със загуба на отговор или непоносимост към една или повече от следните възможни терапии: перорални аminosалицилати, кортикостероиди, тиопурины, инхибитори на Янус киназа (JAK) или биологични средства (напр. TNF блокер, антагонисти на интегрин, антагонисти на IL12/23). Включените пациенти са с УК, потвърден чрез ендоскопия и хистопатологично изследване като заболяването обхваща ≥ 10 cm от края на ануса. Пациентите с изолиран проктит също са включени в проучването, при условие че отговарят на всички други критерии за включване.

Включените пациенти са с модифициран скор по Mayo (modified Mayo score, mMS) от 4 до 9, с ендоскопски субскор (ES) ≥ 2 и субскор за ректално кървене (rectal bleeding, RB) ≥ 1 . Първичната оценка е базирана на популация с mMS от 5 до 9. Пациентите, включени в двете проучвания, са със средна възраст 40 години, като 3 (0,4%) пациенти са на възраст под 18 години и 45 (6%) пациенти са на възраст 65 и повече години; 57% са мъже, 82% са от бялата раса и 13% са от азиатски произход.

Пациентите в тези проучвания може да са получавали следните съпътстващи терапии за УК: установени дози перорални аminosалицилати и/или перорални кортикостероиди (≤ 20 mg преднизон, ≤ 9 mg будезонид или еквивалентен стероид). Съпътстващото лечение с имуномодулатори, биологични терапии, ректален 5-ASA или ректални кортикостероиди не е разрешено.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 е проучване с дизайн “treat-through” (еднократно рандомизиране за всички фази) с общо 433 пациенти, рандомизирани да получават етразимод 2 mg или плацебо в съотношение 2:1, прилагани перорално веднъж дневно. Пациентите остават на определеното им лечение за продължителността на проучването.

На изходното ниво включените пациенти са с медиана на mMS 7; 8% от пациентите са с изолиран проктит. Общо 30% от пациентите са с предходна експозиция на биологично средство/JAK инхибитори; общо 14% от пациентите са с експозиция на > 1 биологично

средство/ЈАК инхибитор и 11% от пациентите са с предходна експозиция на антагонисти на интегрин. На изходното ниво 77% от пациентите получават перорални аminosалицилати и 31% от пациентите получават перорални кортикостероиди.

Първичните съставни крайни точки са делът на пациентите, постигащи клинична ремисия на седмица 12 и на седмица 52, като клиничната ремисия се дефинира като субскор за честота на изхожданията (stool frequency, SF) 0 (или $1 \leq$ 1 точка понижение от изходното ниво), RB субскор 0 и $ES \leq 1$ (без ранимост на лигавицата). Вторичните крайни точки включват делът на пациентите, постигащи ендоскопско подобрене, симптоматична ремисия, заздравяване на лигавицата, клиничен отговор, клинична ремисия без кортикостероид и трайна клинична ремисия. Извършен е първичен анализ на седмица 12 и на седмица 52 при пациентите с умерено тежко до тежко активно заболяване, дефинирано като mMS от 5 до 9 (вж. таблица 2).

От 433 рандомизирани пациенти 91,7% и 86,1% от пациентите завършват седмица 12 съответно в рамото на етразимод и плацебо. В началото на седмица 12 пациентите без подобрене от изходното ниво, или които постигат критериите за влошаване на заболяването, могат да прекратят участието си по преценка на изследователя и могат да продължат в откритото продължение на проучването. В това проучване с еднократно рандомизиране за всички фази 55,7% и 31,9% от пациентите завършват лечението до седмица 52 съответно в рамото на етразимод и плацебо.

Значително по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, постигат клинична ремисия, ендоскопско подобрене, симптоматична ремисия и заздравяване на лигавицата на седмица 12 и на седмица 52, клинична ремисия без кортикостероид и трайна клинична ремисия на седмица 52 в сравнение с плацебо (вж. таблица 2).

Таблица 2: Дял на пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 12 и на седмица 52 в ELEVATE UC 52

	Плацебо N = 135		Етразимод 2 mg N = 274		Разлика в лечението (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Крайни точки на седмица 12					
Клинична ремисия ^b	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%) ⁻¹
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Ендоскопско подобрене ^b	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%) ⁻¹
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Симптоматична ремисия ^г	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%) ⁻¹

	Плацебо N = 135		Етразимод 2 mg N = 274		Разлика в лечението (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Заздравяване на лигавицата^a	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	0/42	0%	11/80	14%	
Клиничен отговор^c	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Крайни точки на седмица 52					
Клинична ремисия^b	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Ендоскопско подобрене^b	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Симптоматична ремисия^г	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на	19/93	20%	97/194	50%	

	Плацебо N = 135		Етразимод 2 mg N = 274		Разлика в лечението (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
ЈАК					
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	6/42	14%	22/80	28%	
Заздравяване на лигавицата^a	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	10/93	11%	55/194	28%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	1/42	2%	18/80	23%	
Клиничен отговор^c	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	25/93	27%	103/194	53%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	6/42	14%	29/80	36%	
Трайна клинична ремисија^ж	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	2/93	2%	41/194	21%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	1/42	2%	8/80	10%	
Клинична ремисија без кортикостероид^з	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	7/93	8%	71/194	37%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	2/42	5%	17/80	21%	
Клинична ремисија без кортикостероиди при пациентите, лекувани с кортикостероиди на изходно ниво^и	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^a
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на ЈАК	2/26	8%	22/59	37%	

	Плацебо N = 135		Етразимод 2 mg N = 274		Разлика в лечението (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Симптоматична ремисия без кортикостероидⁱⁱ	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)[†]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Ендоскопско подобрение без кортикостероид^k	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)[†]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	2/42	5%	23/80	29%	

^a Разлика в лечението (коригирана за стратификационни фактори на предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK, кортикостероид на изходното ниво и изходна mMS група).

^b Клинична ремисия се дефинира като SF субскор 0 (или 1 с ≥ 1 точка понижение от изходното ниво), RB субскор 0 и ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата).

^c Ендоскопското подобрение се дефинира като ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата).

^d Симптоматичната ремисия се дефинира като SF субскор 0 (или 1 с ≥ 1 точка понижение от изходното ниво), RB субскор 0.

^e Заздравяването на лигавицата се дефинира като ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата) с хистологична ремисия (скор по индекса на Geboes $< 2,0$, показващ, че няма неутрофили в епителните крипти или lamina propria, няма повишение на еозинофилите и разрушаване на криптите, улцерации или грануляционна тъкан).

^f Клиничният отговор се дефинира като ≥ 2 точки и $\geq 30\%$ понижение от изходното ниво на mMS и ≥ 1 точка понижение от изходното ниво на RB субскора или на абсолютния RB субскор ≤ 1 .

^g Трайна клинична ремисия се дефинира като клинична ремисия както на седмица 12, така и на седмица 52.

^h Клиничната ремисия без кортикостероид се дефинира като клинична ремисия на седмица 52 без прием на кортикостероиди за най-малко 12 седмици непосредствено преди седмица 52.

ⁱ Клиничната ремисия без кортикостероид сред пациентите, лекувани с кортикостероиди на изходното ниво, се дефинира като клинична ремисия на седмица 52 без прием на кортикостероиди за най-малко 12 седмици непосредствено преди седмица 52 сред пациентите, лекувани с кортикостероиди на изходното ниво.

^j Симптоматичната ремисия без кортикостероид се дефинира като SF субскор 0 (или 1 с ≥ 1 точка понижение от изходното ниво) и RB субскор 0 за най-малко 12 седмици непосредствено преди седмица 52.

^k Ендоскопското подобрение без кортикостероид се дефинира като ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата) за най-малко 12 седмици непосредствено преди седмица 52.

[†] $p < 0,001$.

Допълнителен анализ на mMS 4

Резултатите за ефикасност при пациентите с mMS 4 (включително ES $\geq$ 2 и RB субскор $\geq$ 1) са консистентни с тези от първичния анализ.

Изолиран проктит

По-голям дял от пациентите с изолиран проктит на изходното ниво, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат клинична ремисия на седмица 12 (46% спрямо 29%) и на седмица 52 (42% спрямо 14%).

Ранно начало на симптоматично подобрение

На седмица 2 (първата визита по проучването) по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат симптоматична ремисия (16% спрямо 11%). На седмица 4 по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат пълна симптоматична ремисия (11% спрямо 4%), дефинирана като SF субскор 0 и RB субскор 0.

Ендоскопска и хистологична оценка

Нормализирането на ендоскопския вид на лигавицата (ендоскопска ремисия) се дефинира като ES 0. По-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат ендоскопска ремисия до седмица 12 (15% спрямо 4%), до седмица 52 (26% спрямо 6%) и до двете, седмица 12 и седмица 52 (11% спрямо 2%).

Ендоскопска ремисия и хистологичен скор по Geboes $<$ 2,0 (показващ, че няма неутрофили в епителните крипти или lamina propria, няма повишение на еозинофилите и разрушаване на криптите, улцерации или грануляционна тъкан) се постига при по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод в сравнение с плацебо на седмица 12 (11% спрямо 2%) и на седмица 52 (18% спрямо 5%).

Болка в корема и спешни позиви за дефекация

На седмица 12 по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, са с липса на болка в корема (27% спрямо 13%) и липса на спешни позиви за дефекация (19% спрямо 7%). На седмица 52 по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, са с липса на болка в корема (22% спрямо 7%) и липса на спешни позиви за дефекация (19% спрямо 8%).

Въпросник за Възпалително заболяване на червата (Inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, показват по-голямо подобрение от изходното ниво на общия скор по IBDQ. Промените в общия скор по IBDQ на седмица 12 от изходното ниво с етразимод в сравнение с плацебо са съответно 42,8 и 27,4 и промени в общия скор по IBDQ на седмица 52 от изходното ниво с етразимод, в сравнение с плацебо, съответно 55,8 и 38,1.

ELEVATE UC 12

В ELEVATE UC 12 общо 354 пациенти са рандомизирани да получават етразимод 2 mg или плацебо в съотношение 2:1, прилагани перорално веднъж дневно.

На изходното ниво включените пациенти са с медиана на mMS 7, като 5,6% от пациентите са с mMS 4, а 67% са с mMS от 5 до 7 (умерено активно заболяване), а 27,4% са с mMS $>$ 7 (тежко активно заболяване). 8% от включените пациенти са с изолиран проктит. Общо 33% от пациентите са с предходна експозиция на биологично средство/JAK инхибитори; общо 18% от пациентите са с експозиция на $>$ 1 биологично средство/JAK инхибитор и 12% от пациентите са с предходна експозиция на антагонисти на интегрин. На изходното ниво 83% от пациентите получават перорални аminosалицилати и 28% от пациентите получават перорални кортикостероиди.

От 354 рандомизирани пациенти 89,5% и 88,8% от пациентите завършват седмица 12 съответно в рамото на етразимод и плацебо.

Първичната крайна точка е делът на пациентите, постигнали клинична ремисия на седмица 12. Вторичните крайни точки включват делът на пациентите, постигащи ендоскопско подобрение, симптоматична ремисия, заздравяване на лигавицата и клиничен отговор на седмица 12.

Първичният анализ е извършен на седмица 12 при пациентите с умерено тежко до тежко активно заболяване, дефинирано като mMS от 5 до 9 (вж. таблица 3).

Значително по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, постигат клинична ремисия, ендоскопско подобрение, симптоматична ремисия и заздравяване на лигавицата на седмица 12 в сравнение с плацебо (вж. таблица 3).

Таблица 3: Дял на пациентите, постигащи крайните точки за ефикасност на седмица 12 в ELEVATE UC 12

Крайни точки	Плацебо N = 112		Етразимод 2 mg N = 222		Разлика в лечението (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Клинична ремисия^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)[*]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Ендоскопско подобрение^c	21	19%	68	31%	12% (3%, 21%)[*]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Симптоматична ремисия^d	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)[*]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	23/74	31%	73/148	49%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Заздравяване на лигавицата^e	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)[*]
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	2/38	5%	8/74	11%	

Клиничен отговор ^е	46	41%	138	62%	21% (10%, 32%) ³
Без предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^а Разлика в лечението (коригирана за стратификационни фактори на предходна експозиция на биологично средство/инхибитор на JAK, кортикостероид на изходното ниво и изходна mMS група).

^б Клинична ремисия се дефинира като SF субскор 0 (или 1 с ≥ 1 точка понижение от изходното ниво), RB субскор 0 и ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата).

^в Ендоскопското подобрение се дефинира като ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата).

^г Симптоматичната ремисия се дефинира като SF субскор 0 (или 1 с ≥ 1 точка понижение от изходното ниво), RB субскор 0.

^д Заздравяването на лигавицата се дефинира като ES ≤ 1 (без ранимост на лигавицата) с хистологична ремисия (скор по индекса на Geboes $< 2,0$, показващ, че няма неутрофили в епителните крипти или lamina propria, няма повишение на еозинофилите и разрушаване на криптите, улцерации или грануляционна тъкан).

^е Клиничният отговор се дефинира като ≥ 2 -точки и $\geq 30\%$ понижение от изходното ниво на mMS и ≥ 1 точка понижение от изходното ниво на RB субскора или на абсолютния RB субскор ≤ 1 .

^ж $p < 0,05$.

^з $p < 0,001$.

Допълнителен анализ на mMS 4

Резултатите за ефикасност при пациентите с mMS 4 (включително ES ≥ 2 и RB субскор ≥ 1) са консистентни с тези от първичния анализ.

Изолиран проктит

По-голям дял от пациентите с изолиран проктит на изходното ниво, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат клинична ремисия на седмица 12 (39% спрямо 8%).

Ранно начало на симптоматично подобрение

На седмица 4 по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат симптоматична ремисия (28% спрямо 16%) и пълна симптоматична ремисия (12% спрямо 4%), дефинирана като SF субскор 0 и RB субскор 0.

Ендоскопска и хистологична оценка

Нормализирането на ендоскопския вид на лигавицата (ендоскопска ремисия) се дефинира като ES 0. По-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, постигат ендоскопска ремисия до седмица 12 (17% спрямо 8%).

Ендоскопска ремисия и хистологичен скор по Geboes $< 2,0$ (показващ, че няма неутрофили в епителните крипти или lamina propria, няма повишение на еозинофилите и разрушаване на криптите, улцерации или грануляционна тъкан) се постига от по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, на седмица 12 (10% спрямо 5%).

Болка в корема и спешни позиви за дефекация

На седмица 12 по-голям дял от пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, са с липса на болка в корема (32% спрямо 18%) и липса на спешни позиви за дефекация (21% спрямо 12%).

Въпросник за възпалително заболяване на червата (IBDQ)

Пациентите, лекувани с етразимод, в сравнение с плацебо, показват по-голямо подобрене от изходното ниво на общия скор по IBDQ. Промените на общия резултат по IBDQ на седмица 12 от изходното ниво, в сравнение с плацебо, са съответно 47,5 и 30,2.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с етразимод във всички подгрупи на педиатричната популация при УК (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След единична перорална доза, $C_{\max}$ и AUC на етразимод се повишават приблизително пропорционално на дозата в проучвания дозов диапазон (от 0,1 mg до 5 mg). След многократно приложение $C_{\max}$ и AUC се повишават малко повече от пропорционално на дозата от 0,7 mg до 2 mg. Плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни след прием на 2 mg веднъж дневно, със средна $C_{\max}$ 113 ng/ml и AUC_{τ} 2 163 h*ng/ml. Изчисленият индекс на кумулация в стационарно състояние варира от около 2 до 3 пъти. Фармакокинетиката на етразимод е сходна при здрави участници и участници с УК.

Абсорбция

Времето ($T_{\max}$) за достигане на максимална плазмена концентрация ($C_{\max}$) след перорално приложение на перорални лекарствени форми с незабавно освобождаване на етразимод е приблизително 4 часа (диапазон 2 – 8 часа). Абсорбцията на етразимод е екстензивна, дължаща се на висок пермеабилитет, както и наблюдаваното относително малко количество непроменен етразимод, елиминиран чрез фецеса (11,2% от приложената радиоактивна доза).

Ефект на храната

Приемът на храна може да доведе до леко забавена абсорбция (медианата на $T_{\max}$ се повишава с 2 часа). Храната не оказва влияние върху измерените стойности на експозицията на етразимод ($C_{\max}$ и AUC); следователно етразимод може да се прилага независимо от храната.

Разпределение

Етразимод се разпределя в тъканите със среден перорален обем на разпределение (V_z/F) 66 l. Етразимод се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (97,9%), главно албумин и се разпределя предимно в плазмената фракция на пълна кръв със съотношение кръв-плазма от 0,7.

Биотрансформация

Етразимод се метаболизира екстензивно чрез CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) и CYP3A4 (22%) и с малко участие на CYP2C19 и CYP2J2. Основният циркулиращ компонент в плазмата е непроменен етразимод и основните метаболити М3 и М6. Етразимод допринася в по-голяма степен за фармакологията на S1P (> 90%). Етразимод се метаболизира екстензивно чрез окисление, дехидрогениране и конюгиране посредством UGT и сулфотрансфери.

Етразимод не е субстрат на P-gr, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 или OCT1/2 транспортерите. Няма вероятност лекарствените продукти, които са инхибитори на тези транспортери, да окажат влияние върху фармакокинетиката на етразимод.

Елиминиране

След перорално приложение привидният перорален клирънс в стационарно състояние (CL/F) е приблизително 1 l/h. Средният ефективен плазмен елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) на етразимод е приблизително 30 часа.

Екскреция

Етразимод се елиминира главно чрез черния дроб с 82% възстановяване на общата радиоактивна доза във фецеса и 4,89% в урината. Непроменен етразимод се открива само във фецеса, но не и в урината.

Ефект на етразимод върху други лекарствени продукти

In vitro проучванията сочат, че при препоръчителната доза 2 mg веднъж дневно няма вероятност етразимод да участва в клинично значими лекарствени взаимодействия посредством CYP или мембранните транспортери.

Фармакокинетика при специфични групи пациенти

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, тъй като C_{max} и AUC са сравними между участниците с тежка степен на бъбречно увреждане и участниците с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). Кохортата с тежка степен на бъбречно увреждане включва 2 участника с $eGFR \leq 29$ ml/min (които не са на диализа) и 6 участника в терминален стадий на бъбречна болест, които са на хемодиализа преди приложението на етразимод. Влиянието на хемодиализата, направена след прилагане на етразимод, не е оценено.

Чернодробно увреждане

Етразимод е противопоказан при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане. Не са необходими корекции на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2). Общите параметри на AUC на етразимод са 13%, 29% и 57% по-високи при участници със съответно лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, в сравнение с участниците с нормална чернодробна функция за изследваната единична доза 2 mg.

Старческа възраст

Популационните фармакокинетични анализи показват, че възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на етразимод при пациенти на възраст над 65 години ($n=40$ (3,7%) от пациентите на възраст ≥ 65). Няма значима разлика във фармакокинетиката при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади пациенти.

Телесно тегло

Системната експозиция на етразимод 2 mg не се променя в клинично значима степен при различно телесно тегло при пациентите с тегло ≥ 40 kg. При пациентите с телесно тегло под 40 kg се предвижда приблизително 1,5 пъти повишение на експозицията (вж. точка 4.2).

Пол, раса и етнически произход

Популационните фармакокинетични анализи показват, че полът, расата или етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на етразимод.

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен анализ предвижда сходни експозиции на етразимод при възрастни и по-големи юноши (възраст от 16 до < 18 години) с УК.

Липсват данни за приложение на етразимод при педиатрични пациенти или юноши на възраст под 16 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора, свързан с етразимод със следното изключение: промени в артериите на лявата камера (хипертрофия/хиперплазия на tunica media) се наблюдават при 3 и 9-месечни проучвания за токсичност при многократно прилагане при кучета с експозиции ≥ 24 пъти експозицията при препоръчителната доза при хора (ПДХ) на основата на AUC. Значимостта на тази находка при хора е неясна.

Освен това експозицията на най-разпространените метаболити при хора (М3 и М6) е изследвана само при плъхове. Значимостта при хора е неясна.

Фертилитет и репродуктивна токсичност

Етразимод не повлиява мъжкия и женския фертилитет при плъхове до най-високите изпитвани дози, които са приблизително 467 пъти над границата на експозицията, на базата на системната експозиция при ПДХ за мъжките индивиди и над 21 пъти – за женските.

Ежедневното прилагане на етразимод при бременни плъхове и зайци по време на органогенезата води до постимплантационни загуби със съответстващ по-нисък брой на жизнеспособните фетуси и външни, висцерални и/или скелетни малформации и вариации при отсъствие на токсичност при майката. Наблюдавани са малформации при най-ниската тествана доза при плъхове с AUC на майката, съответстваща приблизително на над 5 пъти AUC при хора при ПДХ. Експозицията при доза без нежелани ефекти (2 mg/kg/ден) при зайци е съответно 0,8 пъти над тази при хора при ПДХ 2 mg/ден.

След ежедневно перорално приложение на етразимод по време на бременността и периода на лактация при плъхове се наблюдават понижено тегло на малките, понижена жизнеспособност на малките и намален фертилитет и репродуктивни способности (намаление на броя на имплантиранията и увеличение на преимплантационните загуби) при малките от F1. Плазмената експозиция (AUC) при майките при по-ниските тествани дози е еквивалентна (1,1 пъти) на тази при хора при ПДХ. Етразимод се открива в плазмата на малките от F1, което показва, че е налице експозиция, дължаща се на млякото на майките в период на лактация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат (E470b)
Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460i)
Натриев нишестен глюколат (тип А)

Таблетна обвивка

Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133)
Индиго кармин алуминиев лак (E132)
Тартразин алуминиев лак (E102)
Макрогол 4000 (E1521)
Поли(винилов алкохол) (E1203)
Талк (E553b)
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворена с полипропиленова капачка, като сушителът е включен директно в капачката. Опаковката съдържа 30 филмирани таблетки.

Блистер от алуминий, ламиниран с ориентиран полиаминен (oPA) филм и вграден слой със сушител (HDPE/LDPE), с покритие от алуминий/LDPE. Опаковката съдържа 28 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1790/001
EU/1/23/1790/002
EU/1/23/1790/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 февруари 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Ирландия

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Обединено кралство

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на етразимод във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително средствата за комуникация, методите на разпространение и всички други аспекти на програмата с националния компетентен орган.

Основната цел на програмата е да се повиши информираността за важните идентифицирани и потенциални рискове, свързани с лекарствения продукт, особено по отношение на макулен едем, симптоматична брадикардия (включително нарушения на проводимостта), сериозни опортюнистични инфекции, злокачествено заболяване, ембриофетална токсичност, сериозно чернодробно увреждане и неврологичното събитие СОЗЕ или поява на конвулсии.

ПРУ трябва да се увери, че във всяка държава членка, където етразимод се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват лекарствения продукт, разполагат/им е предоставен следния пакет с обучителни материали:

- Контролен списък за медицинските специалисти
- Ръководство за пациента/полагащото грижи лице
- Карта на пациента във връзка с бременност.

Контролен списък за медицинските специалисти

Контролният списък за медицинските специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

Преди прилагане на първата доза

Списък на изследванията и прегледите, които трябва да бъдат направени преди започване на лечението с етразимод:

- При всички пациенти трябва да се направи електрокардиограма (ЕКГ), за да се оценят съществуващи отклонения в сърдечната функция.
- Етразимод не трябва да се използва при пациенти:
 - които през последните 6 месеца са имали инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, транзиторна исхемична атака (ТИА), декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация, или сърдечна недостатъчност клас III/IV според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA);
 - с анамнеза или наличен атриовентрикуларен (AV) блок втора степен Mobitz тип II или AV блок трета степен, синдром на болния синусов възел или синоатриален блок, освен ако пациентът носи функциониращ пейсмейкър.
- Трябва да се направи консултация с кардиолог при пациентите със симптоматична брадикардия и други вече съществуващи сърдечни заболявания, за да се определи съотношението полза/риск и да се избере най-подходящата стратегия за проследяване.
- Трябва да се подходи с повишено внимание при започване на лечение с етразимод при пациенти, приемащи лекарства за понижаване на сърдечната честота.
- Етразимод не трябва да се използва при пациенти с активна инфекция или направени имунизации с живи атenuирани ваксини през последните 4 седмици.
- Трябва да се набави направено наскоро изследване на пълна кръвна картина (ПКК), включително брой на лимфоцитите.
 - Етразимод не трябва да се използва при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите $< 0,2 \times 10^9/L$.
- Трябва да са налични скорошни изследвания на нивата на трансаминазите и билирубина.
 - Етразимод не трябва да се използва при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане.

- При жени с детероден потенциал тестът за бременност трябва да е отрицателен и пациентките трябва да бъдат консултирани относно риска за плода. Карта на пациента във връзка с бременността трябва да се предостави на всички пациентки с детероден потенциал.
 - Етразимод не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
- Препоръчва се при пациентите с анамнеза за захарен диабет, увеит и/или заболяване на ретината, които са с повишен риск от поява на макулен едем, да се направи офталмологична оценка преди започване на лечение.
 - Пациенти с макулен едем не трябва да използват етразимод.

Действия, свързани с проследяване по време и след лечение

- При пациенти със сърдечна честота в покой < 50 удара в минута, AV блок втора степен [Mobitz тип I] или анамнеза за инфаркт на миокарда или сърдечна недостатъчност се препоръчва проследяване след първа доза.
 - препоръчва се 4 часов период на проследяване за признаци и симптоми на симптоматична брадикардия (включително замаяност) и почасово измерване на пулса и кръвното налягане. Препоръчва се ЕКГ преди и в края на този 4-часов период.
- Препоръчва се допълнително проследяване при пациентите, ако в края на този 4-часов период:
 - сърдечната честота е < 45 удара в минута.
 - сърдечната честота е с най-ниската си стойност след дозата, което предполага, че максималното понижение на сърдечната честота все още не е настъпило.
 - ЕКГ показва данни за новопоявил се AV блок втора или по-висока степен.
 - QTc интервалът е ≥ 500 msec.
- Препоръка за редовно измерване на кръвното налягане по време на лечението.
- След повторно започване на лечение, след спиране от 7 или повече последователни дни, трябва да се даде препоръка за повторно ЕКГ след изходното ниво и/или проследяване, в зависимост от резултатите от първоначалната оценка, промяната в характеристиките на пациента и продължителността на спиране.
- Препоръка за периодични оценки на ПМК по време на лечението.
- Прекъсване на лечението, ако пациентът развие сериозна инфекция.
- Лекарите трябва да бъдат внимателни за клинични симптоми или необясними неврологични находки, които предполагат ПМЛ. Ако се подозира ПМЛ, лечението с етразимод трябва да се спре, докато ПМЛ не се изключи чрез подходяща диагностична оценка.
- Трябва да се обърне особено внимание при едновременно приложение на етразимод и лечение с антинеопластични лекарства, имуномодулатори или имуносупресори (включително кортикостероиди) при пациентите, поради риск от адитивни ефекти по отношение на имунната система по време на провеждане на такова лечение.
- Употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва за най-малко 2 седмици след прекратяване на лечението с етразимод.
- Чернодробните ензими трябва да се проследяват на месеци 1, 3, 6, 9 и 12 от терапията и периодично след това. Етразимод трябва да се прекрати, ако бъде потвърдено значимо чернодробно увреждане
- Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция за избягване на бременност по време на лечението и за най-малко 14 дни след спиране на етразимод. Трябва редовно да се правят тестове за бременност. Ако жена забременее по време на лечението, приемът на етразимод трябва да се спре незабавно.
- Пациенти с анамнеза за захарен диабет, увеит и/или подлежащо/съпътстващо заболяване на ретината трябва да преминават редовно офталмологична оценка. Офталмологична оценка трябва да се прави при пациенти, които развият промяна в зрението.
- При пациенти без рискови фактори за макулен едем (като анамнеза за захарен диабет, увеит и/или заболяване на ретината) се препоръчва офталмологична оценка на очното

дно, включително макулата, в рамките на 3-4 месеца след започване на лечението с етразимод (случаите, съобщени при етразимод, се наблюдават в тази времева рамка) и по което и да е време от лечението, ако има промяна в зрението.

- Пациентите трябва да бъдат внимателни при излагане на слънчева светлина без съответната защита, за да се предотврати развитието на злокачествени заболявания. Пациентите не трябва да получават съпътстваща фототерапия с UV-B-облъчване или PUVA-фотохимиотерапия.
- Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите на СОЗЕ. Трябва да се направи пълен физикален и неврологичен преглед и да се обмисли ЯМР при пациентите, които развият неочаквани неврологични или психиатрични симптоми, предполагащи повишение на вътречерепното налягане или бързо неврологично влошаване. Лечението с етразимод трябва да се прекрати при съмнение за СОЗЕ.

Ръководство за пациента/полагащото грижи лице

Ръководството на пациента/полагащото грижи лице трябва да съдържа следните ключови послания:

- Етразимод не трябва да се използва при пациенти с инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия, инсулт, ТИА, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, изискваща хоспитализация, или сърдечна недостатъчност клас III/IV според NYHA в последните 6 месеца или с анамнеза или наличен атриовентрикуларен (AV) блок втора степен Mobitz тип II или AV блок трета степен, синдром на болния синусов възел или синоатриален блок, освен ако пациентът носи функциониращ пейсмейкър.
- На пациентите трябва да бъде направена ЕКГ на изходно ниво преди получаване на първата доза.
- При пациентите с определени сърдечни заболявания сърдечната честота ще бъде проследявана за 4 часа след първата доза етразимод за признаци и симптоми на симптоматична брадикардия (включително замаяност), в това число ще се прави и почасово измерване на пулса и кръвното налягане. При тези пациенти трябва да се направи ЕКГ преди и след този 4-часов период.
- Пациентите трябва да информират своя лекар, ако лечението с етразимод бъде прекратено за 7 или повече последователни дни, тъй като може да е необходима повторна проверка на сърдечната функция преди започване на лечение отново.
- Да знаят, че трябва да съобщят незабавно при симптоми, показателни за ниска сърдечна честота (като замаяност, световъртеж, гадене или сърцебиене), когато започват етразимод. Трябва да се подхожда с внимание при съпътстваща употреба на лекарства, които понижават сърдечната честота. Пациентите трябва да съобщават на всеки лекар, който посещават, че се лекуват с етразимод.
- Описание на признаците/симптомите на инфекции, за които пациентите трябва да знаят, по време на и след лечението, за да могат да потърсят помощ от техните МС.
- Описание на признаците/симптомите на сериозно чернодробно увреждане, за които пациентът трябва да знае, включително необяснимо гадене, повръщане, болка в корема, умора, анорексия или иктер и/или тъмна урина.
- Етразимод не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.
 - жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и най-малко за 14 дни след прекратяване на лечението с етразимод.
 - жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност преди започване на лечението с етразимод. Пациентките трябва незабавно да информират лекаря си, ако забременеят, докато приемат етразимод.Редовно трябва да се правят тестове за бременност.
- Описание на рисковите фактори и признаците/симптомите на макулен едем и необходимостта да потърсят медицинска помощ, ако развият симптоми.
- Да бъдат информирани да уведомят лекаря си, ако забележат кожни лезии и да ограничат излагането си на слънчева светлина и UV (ултравиолетова) светлина, чрез носене на защитно облекло и редовно прилагане на слънцезащитни продукти (с висок слънцезащитен фактор).

- Описание на признаците/симптомите на СОЗЕ и ПМЛ, за които пациентите трябва да знаят, включително поява на силно главоболие, обърканост или гърчове и загуба на зрение.

Карта на пациента във връзка с бременност

Картата на пациента във връзка с бременност (за жени с детероден потенциал) трябва да съдържа следните ключови послания:

- Етразимод е противопоказан по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, поради ембриотоксичния си потенциал.
- Жените с детероден потенциал трябва да имат отрицателен резултат от тест за бременност преди започване на лечение и да използват ефективна контрацепция по време на и най-малко за 14 дни след прекратяване на лечението.
- Редовно трябва да правят тестове за бременност.
- Ако жена забременее по време на лечението, приемът на етразимод трябва да се преустанови незабавно и да се провеждат проследяващи прегледи.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Velsipity 2 mg филмирани таблетки
етразимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа етразимодов аргинин, еквивалентен на 2 mg етразимод.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа тартразин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1790/001 (28 таблетки)
EU/1/23/1790/002 (98 таблетки)
EU/1/23/1790/003 (30 таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Velsipity 2 mg филмирани таблетки
етразимод

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа етразимодов аргинин, еквивалентен на 2 mg етразимод.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа тартразин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Белгия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1790/003 (30 таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Velsipity 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Velsipity 2 mg филмирани таблетки
етразимод

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Лого на ПРУ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Velsipity 2 mg филмирани таблетки етразимод (etrasimod)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

В допълнение към тази листовка Вашият лекар ще Ви предостави карта на пациента, съдържаща важна информация, касаеща безопасността, с която трябва да сте запознати. Винаги носете с Вас тази карта на пациента.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Velsipity и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Velsipity
3. Как да приемате Velsipity
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Velsipity
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Velsipity и за какво се използва

Velsipity съдържа активното вещество етразимод, принадлежащо към група лекарства, известни като сфингозин-1-фосфат (sphingosine-1-phosphate, S1P) рецепторни модулатори.

Velsipity е показан за лечение на възрастни и юноши на възраст 16 години и повече за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит (УК). Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. Ако имате улцерозен колит, първо ще са Ви прилагани други лекарства. Ако не сте се повлияли достатъчно добре или не можете да приемате тези лекарства, ще Ви бъде приложен Velsipity за намаляване на признаците и симптомите на заболяването.

Активното вещество във Velsipity, етразимод, предотвратява преминаването на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки) от лимфните възли (част от имунната система на организма, в която се съдържа голямо количество лимфоцити) в кръвта. Тези лимфоцити участват във възпалението, което се свързва с възникването на улцерозен колит. Чрез намаляване на броя на лимфоцитите, циркулиращи в кръвта в областта на дебелото черво, етразимод помага да се намали възпалението на червата и симптомите, свързани със заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Velsipity

Не приемайте Velsipity

- ако сте алергични към естразимод или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако Вашият медицински специалист Ви е казал, че имате силно отслабена имунна система;
- ако сте имали инфаркт, нестабилна стенокардия (болка в гърдите, причинена от прекъсвания на кръвоснабдяването на сърцето, което се случва в покой или без очевидна причина), инсулт, преходна исхемична атака (известна също като микроинсулт) или определени видове тежка сърдечна недостатъчност през последните 6 месеца;
- ако имате определени видове аритмия (неравномерен или нарушен сърдечен ритъм) – Вашият лекар ще изследва Вашето сърце преди започване на лечението;
- ако имате тежка активна инфекция или активна хронична инфекция, като хепатит (възпаление на черния дроб) или туберкулоза;
- ако имате рак;
- ако имате тежки чернодробни проблеми;
- ако сте бременна или сте жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Velsipity, ако:

- имате забавена сърдечна честота или приемате или наскоро сте приемали лекарства, които забавят сърдечната честота (като бета-блокери или калциеви антагонисти);
- ако някога сте имали инсулт или други заболявания, свързани с кръвоносните съдове в мозъка;
- ако имате проблеми с черния дроб;
- ако имате инфекция;
- ако имате ниски нива на лимфоцити (вид бели кръвни клетки);
- ако наскоро Ви е направена или планирате ваксинация;
- ако някога сте имали проблеми със зрението или други симптоми на натрупване на течности в задната част на окото;
- ако имате възпаление на окото;
- ако имате диабет (който може да предизвика проблеми с очите);
- ако имате високо кръвно налягане;
- имате тежко белодробно заболяване като белодробна фиброза (увреждане на белите дробове с образуване на ръбцова тъкан и удебеляване), астма или хронична обструктивна белодробна болест (вид белодробна болест с трайно увредена белодробна тъкан).

Забавен и неравномерен сърдечен ритъм

Преди да започнете да приемате Velsipity, Вашият лекар ще провери Вашето сърце чрез електрокардиограма (ЕКГ) – изследване на електрическата активност на сърцето. Това е така, защото Velsipity може да причини временно забавяне на сърдечната честота и други нарушения на сърдечния ритъм, когато започвате лечение. Когато това се случи, може да се почувствате замаяни или уморени или реално да усещате пулса си, или Вашето кръвно налягане може да спадне. Ако тези ефекти са силно проявени, кажете на Вашия лекар, защото може спешно да се нуждаете от лечение. Ако започнете отново лечение, след спиране от 7 или повече последователни дни, Вашият лекар може отново да провери Вашата сърдечна дейност чрез ЕКГ.

Ако имате определени сърдечни заболявания, Вашият лекар ще Ви проследява най-малко през първите 4 часа след Вашата първа доза. Вашият лекар ще Ви предложи да останете в болницата или клиниката за 4 часа и ще измерва пулса и кръвното Ви налягане на всеки час след приема на първата доза Velsipity. Ще Ви бъде направена ЕКГ преди първата доза Velsipity и след края на 4-часовия период на проследяване. Ако след този 4-часов период имате много забавена или

намалена сърдечна честота, или ако Вашата ЕКГ показва отклонения, ще бъдете наблюдавани за по-дълъг период, докато тези отклонения отшумят.

Високо кръвно налягане

Тъй като Velsipity може да повиши кръвното налягане, Вашият лекар може да поиска да следи редовно Вашето кръвно налягане.

Инфекции

Velsipity намалява нивата на белите кръвни клетки в кръвта Ви (в частност броя на лимфоцитите). Белите кръвни клетки се борят с инфекции. Докато приемате Velsipity (и за около до 2 седмици след спиране на лечението) има по-голяма вероятност да получите инфекция, а инфекциите, които вече имате, могат да се влошат. Говорете с Вашия лекар, ако получите инфекция. Ако мислите, че имате инфекция, ако имате повишена температура, чувствате, че имате грип, имате херпес зостер или главоболие, придружено от схващане на врата, с чувствителност към светлина, гадене, обрив и/или объркване или гърчове (припадъци) (това може да са симптоми на менингит и/или енцефалит, причинен от гъбична или херпес вирусна инфекция), свържете се незабавно с Вашия лекар, защото състоянието Ви може да е сериозно и животозастрашаващо.

Има съобщения за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при употребата на лекарства, сходни на Velsipity. ПМЛ е рядко срещана вирусна инфекция на мозъка, която може да доведе до тежка инвалидност или смърт. Симптомите на ПМЛ включват нарушение на зрението, прогресивна слабост, непохватност, загуба на памет или обърканост. Ако получите някой от тези симптоми, информирайте Вашия лекар незабавно. Вашият лекар ще прецени дали да направи допълнителни изследвания, за да оцени това състояние, и ще спре Вашето лечение с Velsipity, ако се потвърди ПМЛ.

Макулен оток

Velsipity може да предизвика проблем с Вашето зрение, наречен макулен оток (оток на макулата - централната част на ретината в задната част на окото). Рискът от развитие на макулен оток е по-висок, ако имате захарен диабет, увеит (възпаление на увеята - слой под бялото на окото) или определени други очни проблеми. Ако имате някое от тези заболявания, Вашият лекар ще провери зрението Ви преди да започнете да приемате Velsipity и редовно в хода на лечението. Ако нямате тези заболявания, Вашият лекар ще провери Вашето зрение в рамките на 3-4 месеца след започване на лечението. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка промяна на Вашето зрение, докато приемате Velsipity.

Незабавно информирайте Вашия лекар, ако развиете някои от следните симптоми:

- замъгленост или петна в централното зрително поле;
- имате слепи петна в централното зрително поле;
- чувствителност към светлина;
- виждане на необичайни цветове (нюанси).

Рак

Velsipity отслабва Вашата имунна система. Това увеличава риска от развитие на рак, в частност рак на кожата. Съобщава се за рак на кожата при лекарства, сходни на Velsipity. Незабавно говорете с Вашия лекар, ако забележите някакви кожни образувания (напр. перлени, блестящи образувания), плаки или отворени рани, които не зарастват със седмици. Симптомите на рак на кожата могат да включват нетипично разрастване на кожата, промени на кожата (напр. необичайни бенки) с постепенна промяна на цвета, формата или размера. Тъй като има риск от развитие на рак на кожата, трябва да ограничите експозицията си на слънчева светлина и UV (ултравиолетова) светлина като носите защитно облекло и редовно прилагане на слънцезащитен крем (с висок слънцезащитен фактор).

Синдром на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ)

Синдромът на обратима задна енцефалопатия (СОЗЕ) е състояние, при което се получава мозъчен оток. Симптомите на СОЗЕ включват главоболие, промени в зрението, нарушено съзнание, обърканост и гърчове (припадъци). Ако получите някои от тези симптоми, незабавно говорете с Вашия лекар.

Ваксинации

Ако трябва да Ви се приложи ваксина, първо потърсете съвет от Вашия лекар. Ваксините може да не Ви повлияят както се очаква по време на лечението Ви с Velsipity. Препоръчва се да се уверите, че са Ви направени всички ваксинации преди да започнете лечение. Така наречените живи ваксини могат да отключат инфекция, която се очаква да бъде предотвратена от ваксината и затова ваксинацията трябва да се направи поне 4 седмици преди да започнете лечение или поне 2 седмици след като сте спрели приема на Velsipity.

Изследвания на чернодробната функция

Velsipity може да засегне Вашата чернодробна функция. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако развиете някой от следните симптоми: пожълтяване на кожата или бялото на очите Ви, имате необичайно потъмняване на урината (оцветена е в кафяво), болка в дясната част на коремната област, умора, отслабен апетит, необичайно гадене и повръщане.

Преди, по време на и след лечението Вашият лекар ще назначи кръвни тестове, за да следи Вашата чернодробна функция.

Белодробни проблеми

Velsipity може да има ефект върху белодробната функция. Пациенти с тежки белодробни проблеми са по-склонни да получат тези нежелани реакции.

Други лечения на улцерозен колит

Нормално е Вашият лекар да Ви посъветва да спрете другите лечения за улцерозен колит, с изключение на кортикостероидите (като кортизон) и месалазин. Някои лекарства за улцерозен колит могат да се използват също за други заболявания. Кажете на Вашия лекар за всички други лекарства, които приемате. Когато преминавате от предходната си терапия, поради риска от допълващи имunosупресивни ефекти, рискът от инфекция може да се повиши за известно време. Не приемайте никакви други имunosупресивни лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да направите това.

Жени с детероден потенциал

Употребата на Velsipity по време на бременност може да увреди все още нероденото бебе. Преди да започнете лечение с Velsipity, Вашият лекар ще Ви обясни рисковете и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се увери, че не сте бременна. Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента, в която е обяснено, защо не трябва да забременявате, докато приемате Velsipity. В нея е обяснено също какво трябва да направите, за да избегнете забременяване, докато приемате Velsipity. Трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението и за най-малко 14 дни след спиране на лечението (вижте „Бременност, контрацепция и кърмене“ в точка 2).

Ако някое от горепосочените се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Velsipity.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 16 години. Причината за това е, че Velsipity не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Velsipity

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, тъй като Velsipity може да окаже влияние

върху действието на някои други лекарства. Също така някои други лекарства може да окажат влияние върху действието на Velsipity.

По-конкретно, преди приемане на Velsipity кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали някои от следните лекарства:

- лекарства за контролиране на сърдечната честота и кръвното налягане (бета-блокери и калциеви антагонисти); употребата на тези лекарства може да засили ефекта на Velsipity върху неравномерния сърдечен пулс.
- лекарства за контролиране на сърдечния ритъм (аритмии) или пулса;
- лекарства, които оказват влияние върху имунната система; употребата на тези лекарства с Velsipity може да отслаби имунната Ви система;
- ваксини; ако е необходимо да Ви се постави ваксина, говорете с Вашия лекар. Не трябва да приемате Velsipity най-малко 2 седмици преди ваксинация. Не приемайте Velsipity за най-малко 4 седмици след получаване на живи ваксини;
- флуконазол (противогъбично лекарство) и определени други лекарства могат да повишат нивата на Velsipity в кръвта, което увеличава вероятността от появата на нежелани реакции с Velsipity. Препоръчва се да не приемате тези лекарства с Velsipity, като Вашият лекар ще Ви даде съвет относно това;
- рифампицин, ензалутамид и определени други лекарства могат да понижат нивата на Velsipity в кръвта, което намалява неговата ефективност. Препоръчва се да не приемате тези лекарства в комбинация с Velsipity, като Вашият лекар ще Ви даде съвет относно това.

Velsipity може леко да повиши нивата на хормоните, които се освобождават от някои контрацептивни таблетки. Вие все пак ще сте защитени от бременност, но шансовете Ви за нежелани реакции от контрацептивните таблетки може да са по-високи. Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Бременност, контрацепция и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Бременност и контрацепция

Не използвайте Velsipity по време на бременност, ако се опитвате да забременеете или ако сте жена, която може да забременее и не използвате ефективна контрацепция. Ако Velsipity се използва по време на бременност, съществува риск от увреждане на все още нероденото бебе. Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще Ви информира за този риск, преди да започнете лечение с Velsipity и ще Ви помоли да направите тест за бременност, за да се гарантира, че не сте бременна. Трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате Velsipity и за най-малко 14 дни след спиране на приема. Попитайте Вашия лекар за надеждните методи за контрацепция.

Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента, в която е обяснено, защо не трябва да забременявате, докато приемате Velsipity.

Ако забременеете, докато приемате Velsipity, незабавно кажете на Вашия лекар. Вашият лекар най-вероятно ще спре лечението Ви (вижте „Ако спрете приема на Velsipity“ в точка 3) и ще се провеждат специални пренатални прегледи за проследяване на здравословното състояние на все още нероденото бебе.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато приемате Velsipity. Това е с цел избягване на риска от нежелани реакции за бебето, тъй като Velsipity може да премине в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Velsipity не се очаква да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това може да чувствате замаяност след прием на Velsipity. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с машини.

Velsipity съдържа тартразин (E102)

Оцветителят във Velsipity съдържа тартразин (E102), който може да предизвика алергични реакции.

Velsipity съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Velsipity

Приложението на Velsipity ще бъде започнато под наблюдението на лекар, специализиран в лечението на улцерозен колит. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Как да приемате

- Препоръчителната доза Velsipity е една таблетка 2 mg, приемана веднъж дневно.
- Приемайте Velsipity с храна през първите 3 дни. След това можете да приемате таблетката всеки ден със или без храна.
- Поглъщайте таблетката цяла с вода. Не разделяйте, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката преди поглъщане, тъй като това може да промени начина, по който лекарството се усвоява в организма Ви.

Ако сте приели повече от необходимата доза Velsipity

Ако сте приели повече от необходимото количество Velsipity, незабавно се обадете на Вашия лекар или незабавно отидете в болница. Вземете с Вас опаковката на лекарството и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Velsipity

Ако сте пропуснали да приемете доза Velsipity, вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза.

Ако сте спрели приема на Velsipity

Не спирайте приема на Velsipity и не променяйте дозата си, без първо да говорите с Вашия лекар. Ако Вашият лекар реши да спре временно Вашето лечение за 7 последователни дни или повече, лекарството трябва да се приема с храна през първите 3 дни, след като сте подновили лечението с Velsipity. След това можете да приемате Velsipity със или без храна.

Ако възобновите приема на Velsipity след като сте спрели лечението си за 7 или повече последователни дни, ефектът върху сърдечния ритъм, който се наблюдава при започване на лечението може да се възобнови и поради това може да има нужда да бъдете под наблюдение в болница или клиника. Не възобновявайте Velsipity след като сте го спрели за 7 или повече дни без да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Velsipity ще остане в организма Ви в продължение на 14 дни след спиране на приема. Броят на белите кръвни клетки (броят на лимфоцитите) може да остане нисък за период до около 2 седмици и нежеланите реакции, описани в тази листовка могат все още да се появят (вижте „Възможни нежелани реакции“ в точка 4) през този период.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Незабавно кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някакви нежелани реакции, изброени по-долу, които могат да станат сериозни:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- брадикардия (забавена сърдечна честота)
- хипертония (високо кръвно налягане)
- инфекция на пикочните пътища (инфекция на органите, ангажирани със събирането и отделянето на урината)
- инфекции на долните дихателни пътища (инфекции на долните дихателни пътища или белите дробове)

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- антриовентрикуларен блок (вид нарушение на сърдечния ритъм)
- макулен оток (оток на макулата, централната част на ретината в задната част на окото)

Други нежелани реакции

Незабавно информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- лимфопения (ниски нива на вид бели кръвни клетки, лимфоцити)

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- хиперхолестеролемия (високи нива на холестерол в кръвта)
- главоболие
- замаяване
- повишени нива на чернодробните ензими при кръвни изследвания, което може да е признак на проблеми с чернодробната функция
- неутропения (ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки)
- нарушено зрение

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Velsipity

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката, блистера и на картонената опаковка след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци, че е отваряна.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Velsipity

- Активно вещество: етразимод. Всяка филмирана таблетка съдържа етразимодов аргинин, еквивалентен на 2 mg етразимод.
- Други съставки:

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат (E470b), манитол (E421), микрокристална целулоза (E460i), натриев нишестен глюколат (тип A)

Таблетна обвивка

Брилянтно синьо FCF алуминиев лак (E133), индиго кармин алуминиев лак (E132), тартразин алуминиев лак (E102), макрогол 4000 (E1521), поли(винилов алкохол) (E1203), талк (E553b) и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Velsipity и какво съдържа опаковката

Velsipity 2 mg е зелена, кръгла, филмирана таблетка с диаметър приблизително 6 mm, с надпис „ETR“ от едната страна и „2“ от другата.

Вид опаковки:

- Бутилка с 30 филмирани таблетки
- Блистери с 28 филмирани таблетки
- Блистери с 98 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Белгия

Производители

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Ирландия

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Обединено кралство

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333
Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.