

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Velsipity 2 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje etrasimod-arginin odpovídající 2 mg etrasimodu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,0156 mg barviva tartrazinu (E 102).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Zelená kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 6 mm s vyraženým „ETR“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Velsipity je indikován k léčbě pacientů ve věku 16 let a starších se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou (UC), kteří měli nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci buď na konvenční léčbu, nebo na biologickou léčivou látku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou ulcerózní kolitidy.

Dávkování

Doporučená dávka je 2 mg etrasimodu užívaná jednou denně.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, má se předepsaná dávka užít v příští plánovanou dobu. Příští dávka se nemá zdvojnásobovat.

Přerušeni podávání

Pokud je léčba přerušena na 7 nebo více po sobě jdoucích dnů, doporučuje se při obnovení léčby podávat přípravek s jídlem po dobu prvních 3 dávek.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku nad 65 let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Etrasimod má být u starších pacientů ve věku nad 65 let používán s opatrností vzhledem k omezeným dostupným údajům a možnému zvýšenému riziku nežádoucích účinků u této populace.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Etrasimod nesmí být používán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost etrasimodu u dětí a dospívajících ve věku do 16 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Vzhledem k omezeným údajům u dospívajících ve věku 16 let a starších se má etrasimod u této cílové populace používat s opatrností, zejména u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, z důvodu potenciálního zvýšení expozice (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Doporučuje se podávat etrasimod s jídlem po dobu prvních 3 dnů, aby se zmírnily potenciální přechodné účinky na snížení srdeční frekvence související se zahájením léčby (viz bod 4.4). Etrasimod lze poté užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tablety je nutno polykat v celku a zapíjet vodou, nemají se dělit, drtit ani žvýkat, protože tyto způsoby užívání nebyly v klinických hodnoceních zkoumány.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Imunodeficitní stav (viz bod 4.4).
- Pacienti, kteří v posledních 6 měsících prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV podle New York Heart Association (NYHA).
- Pacienti s anamnézou nebo přítomností atrioventrikulární (AV) blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo AV blokády třetího stupně, sick sinus syndromu nebo sinoatriální blokády, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor.
- Těžké aktivní infekce, aktivní chronické infekce, jako jsou hepatitida nebo tuberkulóza (viz bod 4.4).
- Aktivní malignity.
- Těžká porucha funkce jater.
- Během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Bradarytmie a zpoždění atrioventrikulárního vedení

Zahájení léčby etrasimodem

Před zahájením léčby etrasimodem je třeba u všech pacientů provést elektrokardiogram (EKG), aby bylo možné posoudit preexistující srdeční abnormality. U pacientů s určitými preexistujícími onemocněními se doporučuje sledování při první dávce (viz níže). Po opětovném zahájení léčby po

přerušení na 7 nebo více po sobě následujících dnů lze zvážit zopakování výchozího EKG a/nebo sledování v závislosti na výsledcích prvního vyšetření, změně v charakteristikách pacienta a době trvání přerušení.

Zahájení léčby etrasimodem může vést k přechodnému snížení srdeční frekvence a zpoždění AV vedení (viz body 4.8 a 5.1).

Při zahajování léčby etrasimodem u pacientů léčených betablokátozem se má postupovat s opatrností vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na snížení srdeční frekvence. S podobnou opatrností se má postupovat, pokud pacienti dostávají blokátory kalciových kanálů, léčivé přípravky prodlužující interval QT, antiarytmika třídy Ia a třídy III (viz bod 4.5), protože souběžné podávání těchto látek s etrasimodem může vést k aditivním účinkům.

V závislosti na klidové srdeční frekvenci před zahájením léčby etrasimodem může být nutné před zahájením léčby etrasimodem dočasně přerušit léčbu betablokátozem (viz také bod níže a bod 4.5). Pokud se přerušení považuje za nezbytné, může se léčba betablokátozem opětovně zahájit v závislosti na době dosažení výchozí srdeční frekvence. Léčba betablokátozem se může zahájit u pacientů užívajících stabilní dávky etrasimodu.

Před zahájením léčby etrasimodem je třeba se poradit s kardiologem, aby se určil celkový poměr přínosů a rizik a nejvhodnější strategie sledování u pacientů s následujícími stavy:

- Významné prodloužení intervalu QT ($QTcF \geq 450$ ms u mužů, ≥ 470 ms u žen).
- Arytmie vyžadující léčbu antiarytmiky třídy Ia nebo třídy III.
- Nestabilní ischemická choroba srdeční, srdeční zástava v anamnéze, cerebrovaskulární onemocnění (vyskytující se více než 6 měsíců před zahájením léčby) nebo nekontrolovaná hypertenze.
- Symptomatická bradykardie, rekurentní kardiogenní synkopa nebo těžká neléčená spánková apnoe v anamnéze.

Sledování pacientů s určitými preexistujícími srdečními onemocněními při první dávce

Vzhledem k riziku přechodného snížení srdeční frekvence při zahájení léčby etrasimodem se doporučuje 4hodinové sledování známek a příznaků symptomatické bradykardie po první dávce u pacientů s klidovou srdeční frekvencí < 50 tepů/min, AV blokádou druhého stupně Mobitzova typu I nebo anamnézou infarktu myokardu či srdečního selhání (viz bod 4.3).

Pacienti mají být během těchto 4 hodin sledování pomocí měření srdečního tepu a krevního tlaku každou hodinu. Doporučuje se provést EKG před tímto 4hodinovým obdobím a na jeho konci.

Další sledování se doporučuje u pacientů, pokud na konci 4hodinového období:

- Srdeční frekvence je < 45 tepů/min.
- Srdeční frekvence má nejnižší hodnotu po dávce, což naznačuje, že možná ještě nedošlo k maximálnímu snížení srdeční frekvence.
- EKG prokazuje známky nově vzniklé AV blokády druhého nebo vyššího stupně.
- Interval QTc je ≥ 500 ms.

V těchto případech mají být zahájena vhodná opatření a sledování má pokračovat, dokud příznaky/nálezy nevymizí. Pokud je nutná lékařská péče, sledování má pokračovat přes noc a po druhé dávce etrasimodu se má opakovat 4hodinové sledování.

Infekce

Riziko infekcí

Etrasimod způsobuje průměrné snížení počtu lymfocytů v periferní krvi v rozmezí od 43 do 55 % výchozích hodnot během 52 týdnů z důvodu reverzibilní sekvestrace lymfocytů v lymfatických tkáních (viz bod 5.1). Etrasimod může proto zvýšit náchylnost k infekcím (viz bod 4.8).

Před zahájením léčby je třeba získat aktuální kompletní krevní obraz (CBC *complete blood count*), včetně počtu lymfocytů (tj. během posledních 6 měsíců nebo po ukončení předchozí léčby UC).

Během léčby se také doporučuje pravidelně kontrolovat CBC. Absolutní počty lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$, pokud se potvrdí, mají vést k přerušení léčby etrasimodem, dokud hladina nedosáhne $> 0,5 \times 10^9/l$, kdy lze zvážit opětovné zahájení léčby etrasimodem (viz bod 4.2).

Zahájení léčby etrasimodem u pacientů s jakoukoli aktivní infekcí má být odloženo, dokud infekce nevyvymizí (viz bod 4.3).

Pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili příznaky infekce svému lékaři. U pacientů s příznaky infekce během léčby mají být použity účinné diagnostické a léčebné strategie.

Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba zvážit přerušení léčby etrasimodem.

Vzhledem k tomu, že reziduální farmakodynamické účinky, jako je snížení počtu periferních lymfocytů, mohou přetrvávat až 2 týdny po ukončení léčby etrasimodem, je třeba během tohoto období nadále zachovávat ostražitost ohledně infekce (viz bod 5.1).

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML – progressive multifocal leukoencephalopathy)

PML je oportunní virová infekce mozku způsobená virem Johna Cunninghama (JCV - *John Cunningham virus*), která se typicky vyskytuje u imunokompromitovaných pacientů a která může vést k úmrtí nebo těžkému postižení. Typické příznaky spojené s PML jsou různorodé, progredují v průběhu dnů až týdnů a zahrnují progresivní slabost na jedné straně těla nebo neobratnost končetin, poruchy vidění a změny myšlení, paměti a orientace vedoucí ke zmatenosti a změnám osobnosti.

PML byla hlášena u pacientů s roztroušenou sklerózou léčených modulatorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P – *sphingosine-1-phosphate*) a byla spojena s některými rizikovými faktory (např. imunokompromitovaní pacienti, polyterapie imunosupresivou). Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nevysvětlitelných neurologických nálezů, které mohou poukazovat na PML. Pokud existuje podezření na PML, léčba etrasimodem má být pozastavena, dokud nebude PML vyloučena vhodným diagnostickým vyšetřením.

Pokud se PML potvrdí, léčba etrasimodem má být ukončena.

Předchozí a souběžná léčba cytostatickými, imunomodulačními nebo nekortikosteroidními imunosupresivními terapiemi

V klinických studiích neměli pacienti, kteří dostávali etrasimod, dostávat souběžnou léčbu cytostatickými, imunomodulačními nebo nekortikosteroidními imunosupresivními terapiemi používanými k léčbě UC. V klinických studiích bylo souběžné používání kortikosteroidů povoleno; avšak dlouhodobé údaje o souběžném používání etrasimodu a kortikosteroidů jsou omezené (viz bod 5.1).

Cytostatická, imunomodulační nebo imunosupresivní léčba (včetně kortikosteroidů) má být souběžně podávána s opatrností kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby (viz bod 4.5).

Při přechodu na etrasimod z imunosupresivní léčby se má zvážit doba trvání účinků a mechanismus účinku, aby nedošlo k nezamýšleným aditivním účinkům na imunitní systém. Může být nutné vyčkat odpovídající vymývací období (wash-out period).

Očkování

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o bezpečnosti a účinnosti očkování u pacientů užívajících etrasimod. Očkování může být méně účinné, pokud je podáváno během léčby etrasimodem. Pokud je vyžadována imunizace živou atenuovanou vakcínou, mají se tyto vakcíny podat alespoň 4 týdny před

zahájením léčby etrasimodem. Použití živých atenuovaných vakcín během léčby etrasimodem a po dobu alespoň 2 týdnů po jejím ukončení je třeba se vyhnout (viz bod 5.1).

Před zahájením léčby etrasimodem se doporučuje obnovit imunizaci v souladu se současnými doporučenými postupy pro imunizaci.

Poškození jater

U pacientů užívajících etrasimod se může vyskytnout zvýšení aminotransferáz (viz bod 4.8). Před zahájením léčby etrasimodem mají být k dispozici aktuální hladiny aminotransferáz a bilirubinu (tj. během posledních 6 měsíců).

Při absenci klinických příznaků mají být hladiny jaterních aminotransferáz a bilirubinu sledovány v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a poté pravidelně.

U pacientů, u kterých se rozvinou příznaky naznačující jaterní dysfunkci, jako jsou nevysvětlitelná nauzea, zvracení, bolest břicha, únava, anorexie nebo žloutenka a/nebo tmavá moč, mají být vyšetřeny jaterní enzymy. Léčba etrasimodem má být ukončena, pokud se potvrdí významné poškození jater (například alaninaminotransferáza (ALT) překračuje 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) a celkový bilirubin překračuje 2násobek ULN).

Obnovení léčby bude záviset na tom, zda bude zjištěna jiná příčina poškození jater, a na přínosu obnovení léčby etrasimodem pro pacienta oproti riziku recidivy jaterní dysfunkce. Ačkoli nejsou k dispozici žádné údaje, které by prokázaly, že u pacientů s preexistujícím onemocněním jater je při užívání etrasimodu zvýšené riziko rozvoje zvýšených hodnot jaterních funkčních testů, je třeba opatrnosti u pacientů s anamnézou významného onemocnění jater.

Zvýšený krevní tlak

V klinických studiích byla hypertenze hlášena častěji u pacientů léčených etrasimodem než u pacientů léčených placebem (viz bod 4.8). Krevní tlak má být během léčby etrasimodem sledován a podle potřeby upraven.

Ženy ve fertilním věku

Na základě studií na zvířatech může etrasimod způsobit poškození plodu (viz body 4.6 a 5.3). Kvůli riziku pro plod je etrasimod kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz body 4.3 a 4.6). Před zahájením léčby musí být ženy ve fertilním věku informovány o tomto riziku pro plod, musí mít negativní těhotenský test a musí během léčby a po dobu nejméně 14 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Makulární edém

Modulátory receptoru S1P, včetně etrasimodu, byly spojovány se zvýšeným rizikem makulárního edému (viz bod 4.8). Oftalmologické vyšetření očního pozadí, včetně makuly, se doporučuje u všech pacientů v období zahájení léčby a kdykoli, pokud během užívání etrasimodu dojde ke změně vidění.

Pacienti s anamnézou diabetu mellitu, uveitidy nebo základního / souběžného onemocnění sítnice mají během léčby etrasimodem zvýšené riziko makulárního edému (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby pacienti s anamnézou diabetu mellitu, uveitidy nebo onemocnění sítnice podstoupili v období zahájení léčby etrasimodem oftalmologické vyšetření a aby během léčby podstupovali kontrolní vyšetření.

Pacienti, kteří mají zrakové příznaky makulárního edému, mají být vyšetřeni, a pokud se to potvrdí, léčba etrasimodem má být ukončena. Rozhodnutí o tom, zda má být léčba etrasimodem po vyřešení opětovně zahájena, musí zohledňovat potenciální přínosy a rizika pro konkrétního pacienta.

Malignity

U pacientů léčených modulatory receptoru S1P byly hlášeny případy malignit (včetně kožních malignit). Pokud je pozorována podezřelá kožní léze, má být okamžitě vyšetřena.

Protože existuje potenciální riziko maligních kožních výrůstků, pacienti léčení etrasimodem mají být varováni před vystavením slunečnímu záření bez ochrany. Tito pacienti nemají dostávat souběžnou fototerapii zářením UVB ani fotochemoterapii PUVA.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome)

U pacientů užívajících modulatory receptoru S1P byly hlášeny vzácné případy PRES. Pokud by se u pacienta léčeného etrasimodem rozvinuly jakékoli neurologické nebo psychiatrické příznaky/známky (např. kognitivní deficity, změny chování, kortikální poruchy vidění nebo jakékoli jiné neurologické kortikální příznaky/známky), jakýkoli příznak/známka naznačující zvýšení intrakraniálního tlaku nebo zrychlené neurologické zhoršení, má lékař neprodleně naplánovat kompletní fyzikální a neurologické vyšetření a zvážit MRI. Příznaky PRES jsou obvykle reverzibilní, ale mohou se vyvinout v ischemickou cévní mozkovou příhodu nebo mozkové krvácení. Zpoždění ve stanovení diagnózy a léčby může vést k trvalým neurologickým následkům. Pokud existuje podezření na PRES, léčba etrasimodem má být ukončena.

Interakce s jinými léčivými přípravky, polymorfismus CYP2C9

Etrasimod se nemá podávat souběžně s léčivým přípravkem či kombinací přípravků, které jsou středně silnými až silnými inhibitory dvou nebo více z následujících enzymů CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4), kvůli riziku zvýšené expozice etrasimodu (viz bod 4.5).

Použití etrasimodu se nedoporučuje při souběžném podávání s léčivým přípravkem či kombinací přípravků, které jsou středně silnými až silnými induktory dvou nebo více z následujících enzymů CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4), kvůli riziku snížené expozice etrasimodu (viz bod 4.5).

Použití etrasimodu se nedoporučuje u pacientů, o kterých je známo, že jsou pomalými metabolizátory CYP2C9, nebo u nichž je na to podezření (< 5 % populace), a kteří užívají léčivé přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C8 a/nebo CYP3A4, kvůli riziku zvýšené expozice etrasimodu (viz bod 4.5).

Respirační účinky

U pacientů léčených modulatory receptoru S1P, včetně etrasimodu, bylo pozorováno snížení absolutní jednosekundové vitální kapacity (FEV_1 – forced expiratory volume over 1 second) a usilovné vitální kapacity (FVC – forced vital capacity). Etrasimod má být používán s opatrností u pacientů s těžkým respiračním onemocněním (např. plicní fibrózou, astmatem a chronickou obstrukční plicní nemocí).

Pomocné látky

Tartrazin

Tento léčivý přípravek obsahuje tartrazin (E 102), který může způsobit alergické reakce.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek inhibitorů CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrasimod

Souběžné podávání etrasimodu s flukonazolem v ustáleném stavu (středně silným inhibitorem CYP2C9 a CYP3A4) zvýšilo expozici (AUC) etrasimodu o 84 %. Souběžné podávání etrasimodu s léčivým přípravkem či kombinací přípravků, které jsou středně silnými až silnými inhibitory dvou nebo více z následujících enzymů CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4) (např. flukonazol), zvyšuje expozici etrasimodu, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Účinek induktorů CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4 na etrasimod

Souběžné podávání etrasimodu s rifampicinem (silným induktorem CYP3A4, středně silným induktorem CYP2C8 a induktorem CYP2C9) snížilo expozici (AUC) etrasimodu o 49 %. Souběžné podávání etrasimodu s léčivým přípravkem či kombinací přípravků, které jsou středně silnými až silnými induktory dvou nebo více z následujících enzymů CYP (CYP2C8, CYP2C9 a CYP3A4) (např. rifampicin, enzalutamid), snižuje expozici etrasimodu, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Účinek polymorfismu CYP2C9

Vzhledem k potenciální zvýšené expozici etrasimodu se nedoporučuje souběžné podávání etrasimodu u pacientů, o kterých je známo, že jsou pomalými metabolizátory CYP2C9, nebo u nichž je na to podezření (< 5 % populace), a kteří užívají léčivé přípravky, které jsou středně silnými nebo silnými inhibitory CYP2C8 a/nebo CYP3A4 (viz bod 4.4).

Betablokátory a blokátory kalciového kanálu

Zahájení podávání betablokátoru při stabilní léčbě etrasimodem nebylo zkoumáno.

Účinek souběžného podávání etrasimodu a blokátoru kalciového kanálu nebyl zkoumán.

Doporučuje se opatrnost u pacientů užívajících léčivé přípravky zpomalující srdeční frekvenci nebo atrioventrikulární vedení vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na snížení srdeční frekvence (viz bod 4.4).

Antiarytmika, léčivé přípravky prodlužující interval QT, léčivé přípravky, které mohou snižovat srdeční frekvenci

Etrasimod nebyl zkoumán u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT.

Antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, prokainamid) a třídy III (např. amiodaron, sotalol) byla spojována s případy Torsades de Pointes u pacientů s bradykardií. Pokud se zvažuje léčba etrasimodem u pacientů užívajících antiarytmika třídy Ia nebo třídy III, je třeba se poradit s kardiologem (viz bod 4.4).

Vzhledem k potenciálním aditivním účinkům na srdeční frekvenci, pokud se zvažuje zahájení léčby etrasimodem u pacientů užívajících léčivé přípravky prodlužující interval QT, je třeba se poradit s kardiologem (viz bod 4.4).

Cytostatické, imunomodulační nebo nekortikosteroidní imunosupresivní terapie

Etrasimod nebyl zkoumán v kombinaci s cytostatickými, imunomodulačními ani nekortikosteroidními imunosupresivními terapiemi. Při souběžném podávání je třeba postupovat opatrně kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby a v týdnech po podání (viz bod 4.4).

Očkování

Očkování může být méně účinné, pokud je podáno během léčby etrasimodem a po dobu až 2 týdnů po jejím ukončení. Použití živé atenuované vakcíny může představovat riziko infekce, a proto je třeba se mu během léčby etrasimodem a po dobu alespoň 2 týdnů po jejím ukončení vyhnout (viz bod 4.4).

Perorální kontraceptiva

Při souběžném podávání s etrasimodem nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice a farmakodynamice perorálního kontraceptiva obsahujícího 30 µg ethinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu. Souběžné podávání etrasimodu s perorálním kontraceptivem obsahujícím ethinylestradiol a levonorgestrel zvyšuje hodnoty AUC ethinylestradiolu přibližně o 24 % a levonorgestrelu přibližně o 32 %.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Přípravek Velsipity je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci (viz bod 4.3). Proto musí být před zahájením léčby u žen ve fertilním věku k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a má být poskytnuto poradenství ohledně závažného rizika pro plod. Vzhledem k době, která je potřeba k vyloučení etrasimodu z těla po ukončení léčby, může potenciální riziko pro plod přetrvávat a ženy ve fertilním věku musí během léčby etrasimodem a po dobu alespoň 14 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Konkrétní opatření jsou také zahrnuta v kontrolním seznamu pro zdravotnické pracovníky. Tato opatření musí být provedena před předepsáním etrasimodu pacientkám a během léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání etrasimodu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Klinické zkušenosti s jiným modulátorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát naznačovaly 2násobně vyšší riziko velkých vrozených malformací při podávání během těhotenství ve srovnání s četností pozorovanou u běžné populace. Na základě zkušeností u člověka může etrasimod při podání během prvního trimestru těhotenství způsobovat vrozené malformace. Omezené údaje u člověka pro etrasimod také naznačují zvýšené riziko abnormálních výsledků těhotenství. V důsledku toho je přípravek Velsipity v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Etrasimod je třeba vysadit nejméně 14 dnů před plánovaným těhotenstvím (viz bod 4.4). Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba etrasimodem okamžitě ukončena. Má být poskytnuta lékařská rada ohledně rizika škodlivých účinků na plod spojeného s léčbou a mají být provedena kontrolní vyšetření.

Kojení

Není známo, zda se etrasimod vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie na laktujících potkanech prokázala vylučování etrasimodu do mateřského mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Etrasimod se v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Účinek etrasimodu na fertilitu u člověka nebyl hodnocen. Ve studiích na zvířatech nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Etrasimod nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti, kteří po užití etrasimodu pocítují závratě, se však mají zdržet řízení nebo obsluhy strojů, dokud závratě neustoupí (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou lymfopenie (11 %) a bolest hlavy (7 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených etrasimodem jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů (SOC – *system organ class*) a kategorie frekvence. V každé skupině SOC a frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Frekvence jsou definovány za použití následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída systémových orgánů (SOC)	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace		Infekce močových cest ^a , infekce dolních cest dýchacích ^b	
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfopenie ^c	Neutropenie	
Poruchy metabolismu a výživy		Hypercholesterolemie ^d	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať	
Poruchy oka		Postižení zraku	Makulární edém
Srdeční poruchy		Bradykardie ^e	Atrioventrikulární blokáda ^f
Cévní poruchy		Hypertenze	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšené jaterní enzymy	

^a Infekce močových cest zahrnuje infekci močových cest a cystitidu.

^b Infekce dolních cest dýchacích zahrnuje bronchitidu a pneumonii.

^c Lymfopenie zahrnuje lymfopenii, snížený počet lymfocytů a snížené procento lymfocytů.

^d Hypercholesterolemie zahrnuje hypercholesterolemii a zvýšený cholesterol v krvi.

^e Bradykardie zahrnuje bradykardii a sinusovou bradykardii. Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže

^f Atrioventrikulární blokáda zahrnuje první stupeň nebo druhý stupeň Mobitzova typu I. Viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Bradarytmie

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 byla bradykardie hlášena v den zahájení léčby u 1,5 % pacientů léčených etrasimodem. Ve 2. dni byla bradykardie hlášena u 0,4 % pacientů léčených etrasimodem. Bradykardie byla zaznamenána častěji při monitorování EKG (viz bod 5.1).

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 byly v den zahájení léčby pozorovány příhody prvního stupně AV blokad nebo druhého stupně AV blokad Mobitzova typu I u 0,6 % pacientů léčených etrasimodem. Příhody AV blokad byly většinou přechodné a asymptomatické. Prodloužení PR intervalu bylo zaznamenáno častěji při monitorování EKG (viz bod 5.1).

Infekce

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 byla celková četnost infekcí a četnost závažných infekcí u pacientů léčených etrasimodem srovnatelná s četností u pacientů, kteří dostávali placebo (18,8 % vs. 17,7 %, resp. 0,6 % vs. 1,9 %). Etrasimod zvyšoval riziko infekcí močových cest a infekcí dolních cest dýchacích (viz tabulka 1).

Snížení počtu lymfocytů a neutrofilů v krvi

Etrasimod částečně a reverzibilně blokuje kapacitu lymfocytů vystupovat z lymfatických orgánů, čímž snižuje počet lymfocytů v periferní krvi (viz bod 5.1). Podíl pacientů léčených etrasimodem, u kterých byl počet lymfocytů nižší než $0,2 \times 10^9/l$, byl 3,5 % ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12. Tyto příhody nevedly k ukončení léčby. Etrasimod způsoboval reverzibilní snížení počtu neutrofilů; podíl pacientů léčených etrasimodem, u kterých byl počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$, byl 0,2 % ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12. Tyto příhody nevedly k ukončení léčby.

Zvýšené jaterní enzymy

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 došlo ke zvýšení ALT na 5násobek a 3násobek ULN nebo vyšší u 0,9 %, resp. 4,0 % pacientů léčených etrasimodem.

Většina (75 %) pacientů s ALT vyšší než 3násobek ULN pokračovala v léčbě etrasimodem, přičemž hodnoty se během léčby vrátily na méně než 3násobek ULN.

Celkově bylo procento ukončení léčby z důvodu zvýšení jaterních enzymů u pacientů léčených etrasimodem 0,4 %.

Zvýšené jaterní enzymy zahrnují příhody zvýšené gamaglutamyltransferázy, zvýšené alaninaminotrasferázy, zvýšené aspartátaminotrasferázy, zvýšených jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, jaterní poruchy, abnormálních jaterních testů a zvýšených aminotrasferáz (viz tabulka 1).

Zvýšený krevní tlak

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 měli pacienti léčení etrasimodem průměrné zvýšení systolického krevního tlaku přibližně o 1 až 4 mm Hg a diastolického krevního tlaku přibližně o 1 až 2 mm Hg. Nárůst byl poprvé zjištěn po 2 týdnech léčby a po celou dobu léčby zůstal ve specifikovaném průměrném rozmezí zvýšení krevního tlaku. Hypertenze byla hlášena jako nežádoucí účinek u 2,1 % pacientů léčených etrasimodem. Všechny příhody byly lehké až střední závažnosti.

Makulární edém

Ve studiích ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 byl makulární edém hlášen u 0,4 % pacientů léčených etrasimodem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

U pacientů s předávkováním etrasimodem je třeba sledovat známky a příznaky bradykardie, což může zahrnovat i sledování přes noc. Je třeba pravidelně měřit srdeční frekvenci, krevní tlak a EKG. Pro etrasimod neexistuje žádné specifické antidotum. Pokles srdeční frekvence vyvolaný etrasimodem lze zvrátit parenterálně podaným atropinem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AE05

Mechanismus účinku

Etrasimod je modulátor receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1P), který se váže na receptory S1P₁, 4 a 5 (S1P_{1,4,5}) a je vyváženým agonistou G-proteinu a betaarestinu na S1P₁. Etrasimod má minimální aktivitu na S1P₃ a nemá žádnou aktivitu na S1P₂. Etrasimod částečně a reverzibilně blokuje kapacitu lymfocytů vystupovat z lymfatických orgánů, čímž snižuje počet lymfocytů v periferní krvi, a snižuje tak počet aktivovaných lymfocytů v tkáni.

Mechanismus, kterým etrasimod vykazuje terapeutické účinky na UC, není znám, ale může zahrnovat snížení migrace lymfocytů do míst zánětu. Etrasimodem indukované snížení lymfocytů v periferní cirkulaci má rozdílné účinky na subpopulace leukocytů s větším poklesem buněk zapojených do adaptivní imunitní odpovědi, o které je známo, že se podílí na řízení UC patologie. Etrasimod má minimální vliv na buňky zapojené do přirozené imunitní odpovědi, což přispívá k imunitnímu dozoru.

Farmakodynamické účinky

Srdeční frekvence a rytmus

Etrasimod může po zahájení léčby vést k přechodnému snížení srdeční frekvence a AV vedení (viz body 4.4 a 4.8). U pacientů s UC ze studií ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12 mělo 1. den 33 % subjektů bradykardii (nejnižší hodnota poklesu (*nadir*) srdeční frekvence pod 60 tepů/min během prvních 4 hodin) nebo signifikantní bradykardii ve 2,5 % (nadir srdeční frekvence pod 50 tepů/min). Žádný pacient neměl srdeční frekvenci < 40 tepů/min po první dávce. Největší průměrné snížení srdeční frekvence bylo pozorováno za 2 nebo 3 hodiny po dávce. Průměrná (SD) změna PR intervalu byla 1. den ze stavu před dávkou do 4 hodin po dávce etrasimodu 5,5 ms (18,84). Prodloužení intervalu PR > 200 ms bylo zaznamenáno na EKG u 5,1 % subjektů a prodloužení vyššího stupně (> 230 ms) u 1,8 % subjektů.

Snížení počtu lymfocytů a neutrofilů v krvi

V kontrolovaných klinických studiích se průměrné počty lymfocytů po 2 týdnech snížily na přibližně 50 % výchozí hodnoty (přibližný průměrný počet lymfocytů v krvi $0,9 \times 10^9/l$), což je konzistentní s mechanismem účinku, a snížené počty lymfocytů byly během léčby etrasimodem jednou denně zachovány. V kontrolovaných klinických studiích s etrasimodem bylo pozorováno snížení počtu neutrofilů, průměrný počet neutrofilů během léčby etrasimodem byl obecně v normálním rozmezí. Snížený počet neutrofilů byl během léčby etrasimodem zachován a byl po ukončení léčby reverzibilní.

Periferní krevní B-buňky [CD19⁺] a T-buňky [CD3⁺], podskupiny T-pomocných [CD3⁺CD4⁺] a T-cytotoxických [CD3⁺CD8⁺] buněk byly všechny sníženy, zatímco přirozené zabíječské buňky a monocyty nikoli. T-pomocné buňky byly citlivější na účinky etrasimodu než T-cytotoxické buňky.

Absolutní počty lymfocytů v periferní krvi se vrátily do normálního rozmezí u 90 % pacientů během 1 až 2 týdnů od ukončení léčby na základě populačního farmakokinetického/farmakodynamického modelu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost etrasimodu byla hodnocena ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (ELEVATE UC 52 a ELEVATE UC 12) u pacientů ve věku 16 až 80 let se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou.

Obě studie zahrnovaly pacienty, kteří měli nedostatečnou odpověď, ztrátu odpovědi nebo intoleranci na jednu nebo více z následujících možností léčby: perorální aminosalicyláty, kortikosteroidy, thiopuriny, inhibitory Janusovy kinázy (JAK) nebo biologické léčivé látky (např. TNF blokátor, anti-integrin, anti-IL12/23). Zařazení pacienti měli UC potvrzenou endoskopií a histopatologií s rozsahem onemocnění ≥ 10 cm od análního okraje. Do studie byli zahrnuti také pacienti s izolovanou proktitidou, pokud splnili všechna ostatní kritéria pro zařazení.

Zařazení pacienti měli modifikované Mayo skóre (mMS – *modified Mayo score*) 4 až 9 s endoskopickým skóre (ES – *endoscopy score*) ≥ 2 a podskóre krvácení z konečniku (RB – *rectal bleeding*) ≥ 1 . Primární hodnocení bylo založeno na populaci s mMS 5 až 9. Pacienti zařazení do těchto dvou studií měli průměrný věk 40 let, přičemž 3 (0,4 %) pacienti byli ve věku do 18 let a 45 (6 %) pacientů bylo ve věku 65 let nebo více; 57 % byli muži, 82 % byli běloši a 13 % byli Asijci.

Pacienti v těchto studiích mohli dostávat následující souběžné terapie UC: stabilní denní dávky perorálních aminosalicylátů a/nebo perorálních kortikosteroidů (≤ 20 mg prednisonu, ≤ 9 mg budesonidu nebo ekvivalentní steroid). Souběžná léčba imunomodulátory, biologickými léky, rektální 5-ASA nebo rektálními kortikosteroidy nebyla povolena.

ELEVATE UC 52

Studie ELEVATE UC 52 byla průběžná studie s celkem 433 pacienty randomizovanými v poměru 2:1 k užívání etrasimodu 2 mg nebo placebo podávaných perorálně jednou denně. Pacienti zůstali na své přidělené léčbě po dobu trvání studie.

Ve výchozím stavu měli zařazení pacienti medián mMS 7; 8 % zařazených pacientů mělo izolovanou proktitidu. Celkem 30 % pacientů mělo předchozí expozici biologické léčbě / inhibitorům JAK. Celkem 14 % pacientů mělo expozici > 1 biologické léčbě / inhibitoru JAK a 11 % pacientů mělo předchozí expozici anti-integrinům. Ve výchozím stavu dostávalo 77 % pacientů perorální aminosalicyláty a 31 % pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy.

Společnými primárními cílovými parametry byl podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise ve 12. týdnu a v 52. týdnu, s klinickou remisí definovanou jako podskóre četnosti stolice (SF – *stool frequency*) 0 (nebo 1 s ≥ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě), podskóre RB 0 a ES ≤ 1 (s výjimkou fragility). Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhli endoskopického zlepšení, symptomatické remise, zhojení sliznice, klinické odpovědi, klinické remise bez kortikosteroidů a setrvalé klinické remise. Primární analýza byla provedena ve 12. týdnu a v 52. týdnu u pacientů se středně těžkým až těžkým aktivním onemocněním, definovaným jako mMS 5 až 9 (viz tabulka 2).

Z 433 randomizovaných pacientů dokončilo 12. týden 91,7 % pacientů ve skupině s etrasimodem a 86,1 % pacientů ve skupině s placebem. Počínaje 12. týdnem mohli pacienti, kteří neměli žádné zlepšení oproti výchozím hodnotám nebo splnili kritéria zhoršení onemocnění, léčbu ukončit dle úsudku zkoušejícího lékaře a mohli pokračovat v otevřeném prodloužení studie. V této průběžné studii dokončilo 52. týden léčby 55,7 % pacientů ve skupině s etrasimodem a 31,9 % pacientů ve skupině s placebem.

Významně větší podíl pacientů léčených etrasimodem dosáhl klinické remise, endoskopického zlepšení, symptomatické remise a zhojení sliznice ve 12. týdnu a v 52. týdnu, klinické remise bez kortikosteroidů a setrvalé klinické remise v 52. týdnu ve srovnání s placebem (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Podíl pacientů splňujících cílové parametry účinnosti ve 12. týdnu a v 52. týdnu ve studii ELEVATE UC 52

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Rozdíl v léčbě (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Cílové parametry ve 12. týdnu					
Klinická remise^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	9/93	10 %	60/194	31 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopické zlepšení^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	17/93	18 %	76/194	39 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/42	5 %	20/80	25 %	
Symptomatická remise^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	22/93	24 %	101/194	52 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	7/42	17 %	25/80	31 %	
Zhojení sliznice^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	6/93	7 %	47/194	24 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinická odpověď^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	35/93	38 %	132/194	68 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	11/42	26 %	39/80	49 %	
Cílové parametry v 52. týdnu					
Klinická remise^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě /	7/93	8 %	71/194	37 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Rozdíl v léčbě (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
inhibitoru JAK					
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopické zlepšení^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %) ^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/42	5 %	24/80	30 %	
Symptomatická remise^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %) ^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Zhojení sliznice^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %) ^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	10/93	11 %	55/194	28 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinická odpověď^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %) ^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	25/93	27 %	103/194	53 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	6/42	14 %	29/80	36 %	
Setrvalá klinická remise^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %) ^k
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/93	2 %	41/194	21 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinická remise bez kortikosteroidů^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %) ^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Rozdíl v léčbě (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Klinická remise bez kortikosteroidů u pacientů léčených kortikosteroidy ve výchozím stavuⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/26	8 %	22/59	37 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	1/14	7 %	5/28	18 %	
Symptomatická remise bez kortikosteroidů^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopické zlepšení bez kortikosteroidů^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Rozdíl v léčbě (upraveno podle stratifikačních faktorů předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK, výchozího použití kortikosteroidů a výchozí skupiny mMS).

^b Klinická remise byla definována jako podskóre SF 0 (nebo 1 s ≥ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě), podskóre RB 0 a ES ≤ 1 (s výjimkou fragility).

^c Endoskopické zlepšení bylo definováno jako ES ≤ 1 (s výjimkou fragility).

^d Symptomatická remise byla definována jako podskóre SF 0 (nebo 1 s ≥ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě) a podskóre RB 0.

^e Zhojení sliznice bylo definováno jako ES ≤ 1 (s výjimkou fragility) s histologickou remisí (skóre Geboesova indexu < 2,0, což ukazuje, že v epiteliálních kryptách nebo lamina propria nejsou žádné neutrofilie, žádný nárůst eozinofilů a žádná destrukce krypt, eroze, ulcerace nebo granulační tkáň).

^f Klinická odpověď byla definována jako ≥ 2 bodový a ≥ 30% pokles oproti výchozí hodnotě mMS a ≥ 1 bodový pokles oproti výchozí hodnotě v podskóre RB nebo absolutní podskóre RB ≤ 1.

^g Setrvalá klinická remise byla definována jako klinická remise jak ve 12. týdnu, tak v 52. týdnu.

^h Klinická remise bez kortikosteroidů byla definována jako klinická remise v 52. týdnu bez podávání kortikosteroidů po dobu alespoň 12 týdnů bezprostředně před 52. týdnem.

ⁱ Klinická remise bez kortikosteroidů u pacientů léčených kortikosteroidy ve výchozím stavu byla definována jako klinická remise v 52. týdnu bez podávání kortikosteroidů po dobu alespoň 12 týdnů bezprostředně před 52. týdnem u pacientů léčených kortikosteroidy ve výchozím stavu.

^j Symptomatická remise bez kortikosteroidů byla definována jako podskóre SF 0 (nebo 1 s ≥ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě) a podskóre RB 0 po dobu alespoň 12 týdnů bezprostředně před 52. týdnem.

^k Endoskopické zlepšení bez kortikosteroidů bylo definováno jako ES ≤ 1 (s výjimkou fragility) po dobu nejméně 12 týdnů bezprostředně před 52. týdnem.

^l p < 0,001.

Doplňková analýza mMS 4

Výsledky účinnosti u pacientů s mMS 4 (včetně ES ≥ 2 a podskóre RB ≥ 1) byly konzistentní s výsledky primární analýzy.

Izolovaná proktitida

Větší podíl pacientů s izolovanou proktitidou ve výchozím stavu léčených etrasimodem ve srovnání s placebem dosáhl klinické remise ve 12. týdnu (46 % vs. 29 %) a v 52. týdnu (42 % vs. 14 %).

Časný nástup symptomatického zlepšení

Ve 2. týdnu (první studijní návštěva) dosáhl symptomatické remise větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem (16 % vs. 11 %). Ve 4. týdnu dosáhl větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem kompletní symptomatické remise (11 % vs. 4 %) definované jako podskóre SF 0 a podskóre RB 0.

Endoskopické a histologické vyšetření

Normalizace endoskopického obrazu sliznice (endoskopická remise) byla definována jako ES 0. Větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem dosáhl endoskopické remise do 12. týdne (15 % vs. 4 %), 52. týdne (26 % vs. 6 %) a do 12. týdne i 52. týdne (11 % vs. 2 %).

Endoskopické remise a Geboesova histologického skóre < 2,0 (indikující žádné neutrofilů v kryptách nebo lamina propria a žádný nárůst eozinofilů, žádnou destrukci krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň) bylo dosaženo u většího podílu pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem ve 12. týdnu (11 % vs. 2 %) a v 52. týdnu (18 % vs. 5 %).

Bolest břicha a nutkání na stolici

Ve 12. týdnu měl větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem absenci bolesti břicha (27 % vs. 13 %) a absenci nutkání na stolici (19 % vs. 7 %). V 52. týdnu měl větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem absenci bolesti břicha (22 % vs. 7 %) a absenci nutkání na stolici (19 % vs. 8 %).

Dotazník o zánětlivém střevním onemocnění (Inflammatory bowel disease questionnaire - IBDQ)

Pacienti léčení etrasimodem ve srovnání s placebem prokázali větší zlepšení oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ. Změny celkového skóre IBDQ ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě u etrasimodu ve srovnání s placebem byly 42,8, resp. 27,4, a změny v celkovém skóre IBDQ v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě u etrasimodu ve srovnání s placebem byly 55,8, resp. 38,1.

ELEVATE UC 12

Ve studii ELEVATE UC 12 bylo randomizováno celkem 354 pacientů v poměru 2 : 1 k užívání etrasimodu 2 mg nebo placebo podávaných perorálně jednou denně.

Ve výchozím stavu měli zařazení pacienti medián mMS 7, přičemž 5,6 % pacientů mělo mMS 4 a 67 % mělo mMS 5 až 7 (středně těžké aktivní onemocnění) a 27,4 % mělo mMS > 7 (těžké aktivní onemocnění). Izolovanou proktitidu mělo 8 % zařazených pacientů. Celkem 33 % pacientů mělo předchozí expozici biologické léčbě / inhibitorům JAK. Celkem 18 % pacientů mělo expozici > 1 biologické léčbě / inhibitoru JAK a 12 % pacientů mělo předchozí expozici antiintegrinům. Ve výchozím stavu dostávalo 83 % pacientů perorální aminosalicyláty a 28 % pacientů dostávalo perorální kortikosteroidy.

Z 354 randomizovaných pacientů dokončilo 12. týden 89,5 % pacientů ve skupině s etrasimodem a 88,8 % pacientů ve skupině s placebem.

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli klinické remise ve 12. týdnu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly podíl pacientů, kteří dosáhli endoskopického zlepšení, symptomatické remise, zhojení sliznice a klinické odpovědi ve 12. týdnu. Primární analýza byla provedena ve 12. týdnu u pacientů se středně těžkým až těžkým aktivním onemocněním, definovaným jako mMS 5 až 9 (viz tabulka 3).

Významně větší podíl pacientů léčených etrasimodem dosáhl klinické remise, endoskopického zlepšení, symptomatické remise a zhojení sliznice ve 12. týdnu ve srovnání s placebem (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Podíl pacientů splňujících cílové parametry účinnosti ve 12. týdnu ve studii ELEVATE UC 12

Cílové parametry	Placebo n = 112		Etrasimod 2 mg n = 222		Rozdíl léčby (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Klinická remise^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %)^g
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	12/74	16 %	41/148	28 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopické zlepšení^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %)^g
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	14/74	19 %	51/148	35 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	7/38	18 %	17/74	23 %	
Symptomatická remise^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)^g
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	23/74	31 %	73/148	49 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	10/38	26 %	31/74	42 %	
Zhojení sliznice^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)^g
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	8/74	11 %	28/148	19 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinická odpověď^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)^h
Bez předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	32/74	43 %	97/148	66 %	
Předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Rozdíl v léčbě (upraveno podle stratifikačních faktorů předchozí expozice biologické léčbě / inhibitoru JAK, výchozího použití kortikosteroidů a výchozí skupiny mMS).

^b Klinická remise byla definována jako podskóre SF 0 (nebo $1 \leq$ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě), podskóre RB 0 a ES \leq 1 (s výjimkou fragility).

^c Endoskopické zlepšení bylo definováno jako ES \leq 1 (s výjimkou fragility).

^d Symptomatická remise byla definována jako podskóre SF 0 (nebo $1 \leq$ 1 bodovým poklesem oproti výchozí hodnotě) a podskóre RB 0.

^e Zhojení sliznice bylo definováno jako ES \leq 1 (s výjimkou fragility) s histologickou remisí (skóre Geboesova indexu $< 2,0$, což ukazuje, že v epiteliálních kryptách nebo lamina propria nejsou žádné neutrofilů, žádný nárůst eozinofilů a žádná destrukce krypt, eroze, ulcerace nebo granulační tkáň).

^f Klinická odpověď byla definována jako ≥ 2 bodový a $\geq 30\%$ pokles oproti výchozí hodnotě u mMS a ≥ 1 bodový pokles oproti výchozí hodnotě v podskóre RB nebo absolutní podskóre RB ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Doplňková analýza mMS 4

Výsledky účinnosti u pacientů s mMS 4 (včetně $ES \geq 2$ a podskóre $RB \geq 1$) byly konzistentní s výsledky primární analýzy.

Izolovaná proktitida

Větší podíl pacientů s izolovanou proktitidou ve výchozím stavu léčených etrasimodem ve srovnání s placebem dosáhl klinické remise ve 12. týdnu (39 % vs. 8 %).

Časný nástup symptomatického zlepšení

Ve 4. týdnu dosáhl větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem symptomatické remise (28 % vs. 16 %) a kompletní symptomatické remise (12 % vs. 4 %) definované jako podskóre SF 0 a podskóre RB 0.

Endoskopické a histologické vyšetření

Normalizace endoskopického obrazu sliznice (endoskopická remise) byla definována jako ES 0. Větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem dosáhl endoskopické remise do 12. týdne (17 % vs. 8 %).

Endoskopické remise a Geboesova histologického skóre $< 2,0$ (indikující žádné neutrofilie v kryptách nebo lamina propria a žádný nárůst eozinofilů, žádnou destrukci krypt a žádné eroze, ulcerace nebo granulační tkáň) bylo dosaženo u většího podílu pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem ve 12. týdnu (10 % vs. 5 %).

Bolest břicha a nutkání na stolici

Ve 12. týdnu měl větší podíl pacientů léčených etrasimodem ve srovnání s placebem absenci bolesti břicha (32 % vs. 18 %) a absenci nutkání na stolici (21 % vs. 12 %).

Dotazník o zánětlivém střevním onemocnění (IBDQ)

Pacienti léčení etrasimodem ve srovnání s placebem prokázali větší zlepšení oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre IBDQ. Změny celkového skóre IBDQ ve 12. týdnu oproti výchozí hodnotě u etrasimodu ve srovnání s placebem byly 47,5, resp. 30,2.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s etrasimodem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě UC (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém perorálním podání etrasimodu se C_{max} a AUC zvýšily přibližně úměrně dávce ve zkoumaném rozmezí dávek (0,1 mg až 5 mg). Po opakovaném podávání se průměrná C_{max} a AUC zvýšily mírně více než úměrně dávce při dávkách v rozmezí od 0,7 mg do 2 mg. Ustáleného stavu plazmatických koncentrací je dosaženo do 7 dnů po dávkování 2 mg jednou denně, a to s průměrnou C_{max} 113 ng/ml a AUC_{tau} 2 163 h*ng/ml. Odhadovaný poměr kumulace etrasimodu v ustáleném stavu se pohybuje v rozmezí přibližně 2- až 3násobku. Farmakokinetika etrasimodu je podobná u zdravých subjektů a subjektů s UC.

Absorpce

Doba (T_{max}) do dosažení maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) po perorálním podání perorálních lékových forem etrasimodu s okamžitým uvolňováním je přibližně 4 hodiny (rozmezí 2–

8 hodin). Absorpce etrasimodu je rozsáhlá vzhledem k vysoké permeabilitě a pozorování relativně malého množství intaktního etrasimodu eliminovaného ve stolici (11,2 % podané radioaktivní dávky).

Účinek jídla

Příjem potravy může mít za následek mírně opožděnou absorpci (medián T_{max} se zvýšil o 2 hodiny). Jídlo nemá vliv na míru expozice etrasimodu (C_{max} a AUC), proto lze etrasimod podávat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Etrasimod se distribuuje do tělesných tkání s průměrným perorálním distribučním objemem (Vz/F) 66 l. Etrasimod se ve vysoké míře váže na proteiny lidské plazmy (97,9 %), především albumin, a distribuuje se zejména v plazmatické frakci plné krve s poměrem krev–plazma 0,7.

Biotransformace

Etrasimod je ve velké míře metabolizován prostřednictvím CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) a CYP3A4 (22 %) a v menší míře prostřednictvím CYP2C19 a CYP2J2. Hlavní cirkulující složkou v plazmě jsou nezměněný etrasimod a hlavní metabolity M3 a M6. Etrasimod se podílí na většině farmakologické aktivity S1P (> 90 %). Etrasimod je rozsáhle metabolizován oxidací, dehydrogenací a konjugací pomocí UGT a sulfotransferáz.

Etrasimod není substrátem transportérů P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 nebo OCT1/2. Léčivé přípravky, které jsou inhibitory těchto transportérů, pravděpodobně neovlivní farmakokinetiku etrasimodu.

Eliminace

Po perorálním podání byla zdánlivá perorální clearance v ustáleném stavu (Cl/F) přibližně 1 l/h. Průměrný plazmatický efektivní poločas eliminace ($t_{1/2}$) etrasimodu je přibližně 30 hodin.

Vylučování

Etrasimod je primárně eliminován játry, přičemž 82 % celkové radioaktivní dávky bylo vyloučeno ve stolici a 4,89 % v moči. Nezměněný etrasimod byl detekován pouze ve stolici, nikoli v moči.

Účinek etrasimodu na jiné léčivé přípravky

Studie *in vitro* naznačují, že při doporučené dávce 2 mg jednou denně etrasimod pravděpodobně nevykazuje žádný klinicky relevantní potenciál interakcí pro CYP nebo membránové transportéry.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutné žádné úpravy dávek, protože C_{max} a AUC byly srovnatelné mezi subjekty s těžkou poruchou funkce ledvin a subjekty s normální funkcí ledvin (viz bod 4.2). Kohorta s těžkou poruchou funkce ledvin zahrnovala 2 subjekty s $eGFR \leq 29$ ml/min (ne na hemodialýze) a 6 subjektů s ESRD (*end-stage renal disease* – terminální stádium selhání ledvin), kteří podstoupili hemodialýzu před podáním etrasimodu. Vliv hemodialýzy podstoupené po podání etrasimodu nebyl hodnocen.

Porucha funkce jater

Etrasimod je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater nejsou nutné žádné úpravy dávek (viz bod 4.2). Celkové parametry AUC etrasimodu jsou pro zkoumanou jednorázovou dávku 2 mg vyšší o 13 % u subjektů s lehkou, o 29 % u subjektů se středně těžkou a o 57 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater.

Starší pacienti

Populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk neměl vliv na farmakokinetiku etrasimodu u pacientů ve věku nad 65 let ($n = 40$ (3,7 %) pacientů bylo ve věku ≥ 65 let). Neexistuje žádný významný rozdíl ve farmakokinetice u starších pacientů ve srovnání s mladšími pacienty.

Tělesná hmotnost

Systémová expozice 2 mg etrasimodu se nemění v klinicky významném rozsahu podle rozdílů v tělesné hmotnosti u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg. U pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg se předpokládá přibližně 1,5násobné zvýšení expozice (viz bod 4.2).

Pohlaví, rasa a etnický původ

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že pohlaví, rasa ani etnický původ nemají žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku etrasimodu.

Pediatrická populace

Obdobné expozice etrasimodu byly predikovány pomocí populační farmakokinetické analýzy u dospělých a starších dospívajících (16 až < 18 let) pacientů s UC.

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání etrasimodu pediatrickým nebo dospívajícím pacientům mladším 16 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka s následujícími výjimkami: změny v tepnách levé komory (hypertrofie/hyperplazie tunica media) byly pozorovány v 3měsíční a 9měsíční studii toxicity po opakovaném podávání u psů při expozicích ≥ 24 krát vyšších než expozice po doporučených dávkách pro člověka (RHD – *recommended human dose*) na základě AUC. Relevance tohoto zjištění pro člověka není jasná. Navíc byla expozice nejčastěji se vyskytujícími metabolity u člověka (M3 a M6) zkoumána pouze u potkanů. Relevance pro člověka není jasná.

Fertilita a reprodukční toxicita

Etrasimod neměl vliv na samčí a samičí fertilitu u potkanů až do nejvyšší testované dávky, která představovala přibližně 467násobek expozičního limitu dle systémových expozic u člověka při RHD u samců a 21násobek u samic.

Podávání etrasimodu březím potkanům a králíkům denně během organogeneze vedlo k postimplantačním ztrátám s odpovídajícím nižším počtem životaschopných plodů a k fetálním externím, viscerálním a/nebo kosterním malformacím a odchylkám při absenci mateřské toxicity. Malformace byly pozorovány již při nejnižší testované dávce u potkanů s AUC v mateřské plazmě přibližně 5násobně vyšší než u člověka při RHD. Expozice při dávce bez nežádoucích účinků (2 mg/kg/den) u králíků byla přibližně 0,8krát vyšší než u člověka při RHD 2 mg/den.

Po každodenním perorálním podávání etrasimodu během březosti a laktace u potkanů byly pozorovány snížené průměrné hmotnosti mláďat, nižší životaschopnost mláďat a snížená fertilita a reprodukční výkonnost (snížení počtu implantací a zvýšené preimplantační ztráty) u mláďat F1. Plazmatická expozice (AUC) u samic při nejnižší testované dávce byla ekvivalentní (1,1násobek) jako u člověka při RHD. Etrasimod byl detekován v plazmě mláďat F1, což ukazuje na expozici z mateřského mléka laktující samice.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Magnesium-stearát (E 470b)
Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza (E 460i)
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potah tablety

Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133)
Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)
Hlinitý lak tartrazinu (E 102)
Makrogol 4000 (E 1521)
Polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E 553b)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) uzavřená polypropylenovým víčkem, vysoušedlo integrované přímo do víčka. Velikost balení 30 potahovaných tablet.

Hliníkový blistrový strip laminovaný na orientovanou polyaminovou (oPA) fólii a integrovanou vysoušecí vrstvu (HDPE/LDPE) s papírovým/hliníkovým/LDPE podkladem. Velikost balení 28 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Spojené království

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením etrasimodu na trh v jednotlivých členských státech musí MAH s příslušným národním orgánem dohodnout obsah a formát edukačního programu včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech ostatních aspektů programu.

Hlavním cílem programu je zvýšit povědomí o důležitých identifikovaných a potenciálních rizicích léčivého přípravku, zejména s ohledem na makulární edém, symptomatickou bradykardii (včetně poruch vedení), závažné oportunní infekce, malignitu, embryofetální toxicitu, závažné poškození jater a neurologické příhody PRES nebo křeče.

MAH zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je etrasimod uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci, u kterých se předpokládá, že budou etrasimod předepisovat, přístup k níže uvedenému edukačnímu balíčku nebo aby jim byl poskytnut:

- Kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky
- Příručka pro pacienty/pečovatele
- Karta pro pacientky zaměřená na těhotenství

Kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky

Kontrolní seznam pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat tyto hlavní informace:

Před první dávkou

Seznamy testů a kontrol, které je třeba provést před zahájením léčby přípravkem Velsipity:

- U všech pacientů je třeba provést elektrokardiogram (EKG), aby bylo možné posoudit preexistující srdeční abnormality.
- Přípravek Velsipity se nesmí používat u pacientů:
 - kteří v posledních 6 měsících prodělali infarkt myokardu, nestabilní anginu pectoris, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku (TIA), dekompenzované srdeční selhání vyžadující hospitalizaci nebo srdeční selhání třídy III/IV podle asociace New York Heart Association (NYHA),
 - s anamnézou nebo přítomností atrioventrikulární (AV) blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo AV blokády třetího stupně, sick sinus syndromu nebo sinoatriální blokády, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor.
- U pacientů s anamnézou symptomatické bradykardie a jiných preexistujících srdečních onemocnění je třeba se poradit s kardiologem, aby se určil celkový poměr přínosů a rizik a nejvhodnější strategie sledování.
- Při zahájení léčby přípravkem Velsipity je potřeba opatrnosti u pacientů užívajících léky, o nichž je známo, že snižují srdeční frekvenci.
- Přípravek Velsipity se nemá používat u pacientů s jakoukoli aktivní infekcí nebo během 4 týdnů po imunizaci živou atenuovanou vakcínou.
- Má být získán aktuální kompletní krevní obraz (CBC), včetně počtu lymfocytů.
 - Přípravek Velsipity se nemá používat u pacientů s absolutním počtem lymfocytů $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Mají být k dispozici aktuální hladiny aminotransferáz a bilirubinu.
 - Přípravek Velsipity se nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.
- Ženy ve fertilním věku musí být poučeny o potenciálním závažném riziku pro plod a musí mít negativní těhotenský test. Všem ženám ve fertilním věku má být poskytnuta Karta pro pacientky zaměřená na těhotenství.
- Přípravek Velsipity se nesmí podávat v těhotenství nebo ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Oftalmologické vyšetření očního pozadí, včetně makuly, se doporučuje u všech pacientů.
 - Pacienti s makulárním edémem nemají přípravek Velsipity užívat.

Sledování během léčby a po ní

- Pacienty s klidovou srdeční frekvencí < 50 tepů/min, AV blokádou druhého stupně [Mobitzova typu I] nebo anamnézou infarktu myokardu či srdečního selhání se doporučuje po první dávce sledovat:

- 4hodinové sledování známek a příznaků symptomatické bradykardie (včetně závratí) a měření tepu a krevního tlaku každou hodinu. Doporučuje se EKG před tímto 4hodinovým obdobím a na jeho konci.
- Další sledování se doporučuje, pokud na konci 4hodinového období:
 - Srdeční frekvence je < 45 tepů/min.
 - Srdeční frekvence má nejnižší hodnotu po dávce, což naznačuje, že možná ještě nedošlo k maximálnímu snížení srdeční frekvence.
 - EKG prokazuje známky nově vzniklé AV blokády druhého nebo vyššího stupně.
 - Interval QTc je ≥ 500 ms.
- Doporučení pro pravidelné měření krevního tlaku v průběhu léčby.
- Před opětovným zahájením léčby po přerušení na 7 nebo více po sobě následujících dnů je třeba zvážit zopakování výchozího EKG a/nebo sledování v závislosti na výsledcích prvního vyšetření, změně v charakteristikách pacienta a době trvání přerušení.
- Doporučení pro pravidelné vyšetření CBC během léčby.
- Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je třeba přerušit léčbu přípravkem Velsipity.
- Lékaři mají být ostražití ohledně klinických příznaků nebo nevysvětlitelných neurologických nálezů, které mohou poukazovat na PML. Pokud existuje podezření na PML, léčba etrasimodem má být pozastavena, dokud nebude PML vyloučena vhodným diagnostickým vyšetřením.
- Cytostatická, imunomodulační nebo imunosupresivní léčba (včetně kortikosteroidů) má být souběžně podávána s opatrností kvůli riziku aditivních účinků na imunitní systém během takové léčby.
- Je třeba se vyhnout použití živé atenuované vakcíny po dobu alespoň 2 týdnů po ukončení léčby přípravkem Velsipity.
- Jaterní enzymy mají být sledovány v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci léčby a poté pravidelně. Léčba přípravkem Velsipity má být ukončena, pokud se potvrdí významné poškození jater.
- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 14 dnů po ukončení léčby přípravkem Velsipity, aby předešly otěhotnění. Těhotenský test se má pravidelně opakovat. Pokud žena během léčby otěhotní, musí být léčba přípravkem Velsipity okamžitě ukončena.
- Pacienti s anamnézou diabetu mellitu, uveitidy nebo základního / souběžného onemocnění sítnice mají pravidelně podstoupit oftalmologické vyšetření. Pokud u pacienta dojde ke změnám vidění má být provedeno oftalmologické vyšetření.
- Pacienti mají být varováni před vystavením slunečnímu záření bez ochrany, aby se zabránilo rozvoji kožních malignit. Pacienti nemají podstupovat souběžnou fototerapii zářením UVB ani fotochemoterapii PUVA.
- Pacienti mají být poučeni o symptomech PRES. Má se provést kompletní fyzikální a neurologické vyšetření a u pacientů, u kterých se rozvinou neočekávané neurologické nebo psychiatrické příznaky nebo jakékoli příznaky naznačující zvýšení intrakraniálního tlaku či rychlé neurologické zhoršení, se má zvážit MRI. Léčba přípravkem Velsipity má být ukončena, existuje-li podezření na PRES.

Příručka pro pacienty/pečovatele

Příručka pro pacienty/pečovatele musí obsahovat tyto hlavní informace:

- Přípravek Velsipity se nesmí používat při anamnéze srdečního infarktu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody, TIA, dekompenzovaného srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci nebo srdečního selhání třídy III/IV podle NYHA v posledních 6 měsících nebo s anamnézou nebo přítomností AV blokády druhého stupně Mobitzova typu II nebo AV blokády třetího stupně, sick sinus syndromu nebo sinoatriální blokády, pokud pacient nemá funkční kardiostimulátor.
- Pacienti mají mít před podáním první dávky provedeno výchozí EKG.
- U pacientů se specifickým srdečním stavem má být po dobu 4 hodin po první dávce přípravku Velsipity sledována srdeční frekvence a známky a příznaky symptomatické bradykardie (včetně závratí) a každou hodinu se má měřit srdeční tep a krevní tlak. Doporučuje se EKG před tímto 4hodinovým obdobím a na jeho konci.

- Pokud je léčba přípravkem Velsipity přerušena na 7 nebo více po sobě jdoucích dnů, musí pacienti kontaktovat lékaře, protože může být nutné před opětovným zahájením léčby provést nové vyšetření srdce.
- Informace týkající se okamžitého hlášení příznaků naznačujících pomalou srdeční frekvenci (jako jsou závratě, vertigo, nauzea nebo palpitace) po začátku léčby přípravkem Velsipity. Je třeba opatrnosti při souběžném podání přípravků snižujících srdeční frekvenci. Pacienti mají informovat při návštěvě kteréhokoli lékaře, že jsou léčeni přípravkem Velsipity.
- Popis známek/příznaků infekcí, kterých si pacient musí být vědom během léčby a po ní, aby mohl vyhledat pomoc u svého lékaře.
- Popis známek/příznaků závažného poškození jater, kterých si pacient musí být vědom, včetně nevysvětleného pocitu na zvracení, zvracení, bolesti břicha, únavy, anorexie nebo žloutenky a/nebo tmavé moči.
- Velsipity se nesmí podávat v těhotenství nebo ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
 - Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Velsipity a po dobu nejméně 14 dnů po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci.
 - Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby přípravkem Velsipity negativní těhotenský test. Pokud pacientky otěhotní během užívání přípravku Velsipity, musí to neprodleně oznámit svým lékařům. Těhotenský test se má pravidelně opakovat.
- Popis rizikových faktorů a známek/příznaků makulárního edému a potřeba vyhledání lékařské péče, pokud se příznaky rozvinou.
- Informujte lékaře, pokud zpozorujete podezřelé kožní léze, a omezte expozici slunečnímu a UV (ultrafialovému) záření nošením ochranného oděvu a pravidelným používáním opalovacího krému (s vysokým ochranným faktorem).
- Popis známek/příznaků PRES a PML, kterých si pacient musí být vědom, včetně rozvoje silné bolesti hlavy, pocitu zmatenosti nebo záchvatů a ztráty zraku.

Karta pro pacientky zaměřená na těhotenství

Karta pro pacientky zaměřená na těhotenství (pro ženy ve fertilním věku) musí obsahovat tyto hlavní informace:

- Přípravek Velsipity je vzhledem k jeho embryotoxickému potenciálu kontraindikován v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.
- Ženy ve fertilním věku musí mít před zahájením léčby přípravkem Velsipity negativní těhotenský test a používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Velsipity a po dobu 14 dnů po ukončení léčby.
- Těhotenský test má být pravidelně opakován
- Pokud žena během léčby otěhotní, léčba přípravkem Velsipity musí být okamžitě ukončena a mají být provedena kontrolní vyšetření.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Velsipity 2 mg potahované tablety
etrasimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje etrasimod-arginin odpovídající 2 mg etrasimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje tartrazin.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Velsipity 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Velsipity 2 mg potahované tablety
etrasimod

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje etrasimod-arginin odpovídající 2 mg etrasimodu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje tartrazin.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1790/003 (30 tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Velsipity 2 mg potahované tablety
etrasimod

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Logo MAH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Velsipity 2 mg potahované tablety etrasimod

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Kromě této příbalové informace Vám lékař vydá kartu pro pacientky, ve které jsou uvedeny důležité informace o bezpečnosti, s nimiž se musíte seznámit. Tuto kartu pro pacientky noste u sebe.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Velsipity a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Velsipity užívat
3. Jak se přípravek Velsipity užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Velsipity uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Velsipity a k čemu se používá

Přípravek Velsipity obsahuje léčivou látku etrasimod, která patří do skupiny léků známých jako modulátory receptoru pro sfingosin-1-fosfát.

Přípravek Velsipity se používá u dospělých a dospívajících ve věku 16 let a starších k léčbě středně těžké až těžké aktivní ulcerózní kolitidy. Ulcerózní kolitida je zánětlivé onemocnění tlustého střeva. Pokud máte ulcerózní kolitidu, budou Vám nejprve podány jiné léky. Pokud na tyto léky nereagujete dostatečně dobře nebo je nemůžete užívat, může Vám být podán přípravek Velsipity ke snížení známek a příznaků onemocnění.

Léčivá látka přípravku Velsipity, etrasimod, zabraňuje lymfocytům (určitému typu bílých krvinek) putovat z lymfatických uzlin (části imunitního systému zajišťujícího obranyschopnost organismu, která obsahuje lymfocyty) do krve. Tyto lymfocyty se podílejí na zánětu, který souvisí s rozvojem ulcerózní kolitidy. Snížením počtu lymfocytů cirkulujících v krvi v okolí tlustého střeva etrasimod pomáhá snižovat zánět střeva a příznaky spojené s onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Velsipity užívat

Neužívejte přípravek Velsipity

- jestliže jste alergický(á) na etrasimod nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže Vám zdravotnický pracovník řekl, že máte vážně oslabený imunitní systém;

- jestliže jste měl(a) srdeční infarkt, nestabilní anginu pectoris (bolest na hrudi způsobenou přerušáním přívodu krve do srdce, k němuž dochází v klidu nebo bez zjevných spouštěčů), cévní mozkovou příhodu, transitorní ischemickou ataku (známou také jako malá cévní mozková příhoda) nebo určité typy těžkého srdečního selhání v posledních 6 měsících;
- jestliže máte určité typy arytmie (nepravidelný nebo abnormální srdeční tep) – lékař Vám zkontroluje srdce před zahájením léčby;
- jestliže máte těžkou aktivní infekci nebo aktivní chronickou infekci, jako jsou hepatitida (zánět jater) nebo tuberkulóza;
- jestliže máte nádorové onemocnění;
- jestliže máte těžkou poruchu funkce jater;
- jestliže jste těhotná nebo jste žena v plodném věku, která nepoužívá účinnou antikoncepci.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Velsipity se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte pomalou srdeční frekvenci nebo užíváte či jste v nedávné době užíval(a) léky, které zpomalují srdeční frekvenci (jako jsou betablokátory nebo blokátory kalciových kanálů);
- jste někdy měl(a) cévní mozkovou příhodu nebo jiné onemocnění související s krevními cévami v mozku;
- máte obtíže s játry;
- máte infekci;
- máte nízké hladiny lymfocytů (určitého typu bílých krvinek);
- jste nedávno podstoupil(a) nebo plánujete očkování;
- jste někdy měl(a) problémy se zrakem nebo jiné příznaky hromadění tekutiny v zadní části oka;
- máte zánět oka;
- máte cukrovku (která může způsobit problémy s očima);
- máte vysoký krevní tlak;
- máte těžké onemocnění plic, jako jsou plicní fibróza (poškození plic v podobě zjizvení a ztluštění tkáně), astma nebo chronickou obstrukční plicní nemoc (typ plicního onemocnění, které se vyznačuje trvalým poškozením plicní tkáně).

Pomalá srdeční frekvence a nepravidelný srdeční rytmus

Než začnete užívat přípravek Velsipity, lékař Vás zkontroluje srdce pomocí elektrokardiogramu (EKG, vyšetření elektrické aktivity srdce). Přípravek Velsipity totiž může při zahájení léčby způsobit dočasné snížení srdeční frekvence a jiné poruchy srdečního rytmu. Pokud k tomu dojde, můžete pociťovat závrať či únavu nebo si uvědomovat tlukot srdce nebo Vám může klesnout krevní tlak. V případě závažných účinků informujte svého lékaře, protože můžete potřebovat okamžitou léčbu. Pokud po vysazení léčby na 7 nebo více dnů v řadě léčbu opět zahájíte, může u Vás lékař zopakovat vyšetření srdce pomocí EKG.

Pokud máte určité srdeční onemocnění, lékař Vás bude také sledovat po dobu nejméně prvních 4 hodin po první dávce. Lékař Vás požádá, abyste po dobu 4 hodin zůstal(a) v nemocnici nebo na klinice, a každou hodinu po užití první dávky přípravku Velsipity Vám změří srdeční tep a krevní tlak. EKG je třeba provést před první dávkou přípravku Velsipity a po 4hodinovém sledování. Jestliže budete mít po tomto 4hodinovém období velice pomalou či klesající srdeční frekvenci nebo EKG prokáže abnormality, může být nutné Vás sledovat po delší dobu až do odeznění těchto příznaků.

Vysoký krevní tlak

Vzhledem k tomu, že přípravek Velsipity může zvýšit krevní tlak, může Vám lékař chtít pravidelně kontrolovat krevní tlak.

Infekce

Přípravek Velsipity snižuje hladiny bílých krvinek v krvi (zejména počet lymfocytů). Bílé krvinky bojují s infekcemi, proto během užívání přípravku Velsipity (a po dobu až 2 týdnů po ukončení jeho užívání) můžete s větší pravděpodobností dostat infekce a jakákoli infekce, kterou již máte, se může zhoršit. Poradte se se svým lékařem, pokud se u Vás rozvine infekce. Pokud se domníváte, že máte

infekci, máte horečku, cítíte se, jako byste měl(a) chřipku, máte pásový opar nebo máte bolest hlavy doprovázenou ztuhlostí šíje, s citlivostí na světlo, pocitem na zvracení, vyrážkou a/nebo zmateností nebo křečemi (záchvaty) (může se jednat o příznaky meningitidy (zánětu mozkových plen) a/nebo encefalitidy (zánětu mozku) způsobené plísňovou nebo herpetickou virovou infekcí), ihned kontaktujte svého lékaře, protože by mohlo jít o závažný a život ohrožující stav.

U léků podobných přípravku Velsipity byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). PML je vzácná virová infekce mozku, která může vést k těžkému postižení nebo úmrtí. Příznaky PML zahrnují poruchy vidění, postupující slabost, neobratnost, ztrátu paměti nebo zmatenost. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků, ihned se poraďte se svým lékařem. Lékař zváží provedení dalších testů k vyhodnocení tohoto stavu a rozhodne o ukončení léčby přípravkem Velsipity, pokud se PML potvrdí.

Makulární edém

Přípravek Velsipity může způsobit problém se zrakem nazývaný makulární edém (otok makuly, středové části sítnice v zadní části oka). Lékař Vám zkontroluje zrak v období, kdy začnete užívat přípravek Velsipity, a kdykoli během léčby, pokud si všimnete změn vidění. Informujte svého lékaře o jakýchkoli změnách ve Vašem vidění. Riziko rozvoje makulárního edému je vyšší, pokud máte cukrovku, uveitidu (zánět žilnatky, vrstvy oční bulvy pod bělmem) nebo některé jiné oční problémy. Pokud máte kterékoli z těchto onemocnění, lékař Vám bude kontrolovat zrak v období, kdy začnete užívat přípravek Velsipity, a pravidelně během léčby.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud máte kterýkoli z následujících stavů:

- rozostření nebo stíny ve středu vidění;
- slepá skvrna ve středu vidění;
- citlivost na světlo;
- neobvykle barevné (zabarvené) vidění.

Nádorové onemocnění

Přípravek Velsipity oslabuje imunitní systém. To zvyšuje riziko rozvoje nádorových onemocnění, zejména nádorových onemocnění kůže. U léků podobných přípravku Velsipity byly hlášeny případy nádorového onemocnění kůže. Pokud si všimnete jakýchkoli kožních uzlíků (např. lesklých perlových uzlíků), skvrn nebo otevřených vředů, které se nezhojí během týdnů, ihned se poraďte se svým lékařem. Příznaky nádorových onemocnění kůže mohou zahrnovat abnormální růst nebo změny kožní tkáně (např. neobvyklá znaménka) se změnou barvy, tvaru nebo velikosti v průběhu času. Protože existuje riziko nádorového onemocnění kůže, je třeba omezit vystavování se slunečnímu světlu a UV (ultrafialovému) světlu nošením ochranného oděvu a pravidelným používáním opalovacího krému (s vysokým ochranným faktorem).

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES) je stav, při kterém dochází k otoku mozku. Příznaky PRES zahrnují bolest hlavy, změny ve vidění, sníženou pozornost, zmatenost a křeče (záchvaty). Pokud se u Vás vyskytne kterýkoliv z uvedených příznaků, ihned se poraďte se svým lékařem.

Očkování

Pokud se potřebujete nechat očkovat, požádejte nejprve o radu svého lékaře. Vakcíny nemusí během léčby přípravkem Velsipity účinkovat tak dobře, jak by měly. Doporučuje se před zahájením léčby ověřit, zda máte provedena všechna potřebná očkování. Takzvané živé vakcíny mohou vyvolat infekci, které mají předcházet, a proto mají být podány alespoň 4 týdny před zahájením léčby nebo alespoň 2 týdny poté, co přestanete přípravek Velsipity užívat.

Jaterní testy

Přípravek Velsipity může ovlivnit funkci jater. Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás rozvine kterýkoli z následujících příznaků: zežloutnutí kůže nebo očního bělma, abnormálně tmavá

moč (hnědě zbarvená), bolest na pravé straně břicha, únava, menší pocit hladu než obvykle nebo nevysvětlitelný pocit na zvracení a zvracení.

Před léčbou, během léčby a po léčbě bude lékař požadovat krevní testy ke sledování funkce jater.

Plicní problémy

Přípravek Velsipity může mít vliv na funkci plic. U pacientů se závažnými plicními problémy je větší pravděpodobnost rozvoje těchto nežádoucích účinků.

Jiná léčba ulcerózní kolitidy

Lékař Vám obvykle doporučí, abyste ukončil(a) jinou léčbu ulcerózní kolitidy s výjimkou kortikosteroidů (například kortisonu) a mesalazinu. Některé léky na ulcerózní kolitidu mohou být užívány při jiných onemocněních. Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte. Vzhledem k riziku přidatných imunosupresivních (potlačujících obranyschopnost organismu) účinků může být při přechodu z předchozí léčby riziko infekce po nějakou dobu zvýšené. Neužívejte žádné jiné imunosupresivní přípravky, pokud Vás k tomu nevyzve lékař.

Ženy v plodném věku

Při použití během těhotenství může přípravek Velsipity poškodit nenarozené dítě. Před zahájením léčby přípravkem Velsipity Vám lékař vysvětlí rizika a požádá Vás o provedení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná. Lékař Vám dá kartu pro pacientky, která vysvětluje, proč nemáte během užívání přípravku Velsipity otěhotnět. Vysvětluje také, co máte dělat, abyste během užívání přípravku Velsipity neotěhotněla. Během léčby a po dobu 14 dnů po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci (viz část „Těhotenství, antikoncepce a kojení“ v bodě 2).

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi dříve, než začnete přípravek Velsipity užívat.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku do 16 let. Je to proto, že přípravek Velsipity nebyl v této věkové skupině zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek Velsipity

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Důvodem je to, že přípravek Velsipity může ovlivnit působení některých jiných léků. Některé jiné léky mohou též ovlivnit působení přípravku Velsipity.

Před užitím přípravku Velsipity informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) kterýkoli z následujících léků:

- léky na kontrolu srdeční frekvence a krevního tlaku (betablokátory a blokátory kalciových kanálů); používání těchto léků by mohlo zesílit účinek přípravku Velsipity na nepravidelný srdeční tep;
- léky na kontrolu srdečního rytmu (antiarytmika) nebo srdečního tepu;
- léky, které ovlivňují imunitní systém; používání těchto léků s přípravkem Velsipity by mohlo oslabit imunitní systém;
- vakcíny; pokud se potřebujete nechat očkovat, poraďte se se svým lékařem; je třeba, abyste přípravek Velsipity neužíval(a) po dobu alespoň 2 týdnů před očkovaním. Je třeba, abyste přípravek Velsipity neužíval(a) po dobu alespoň 4 týdnů po podání živé vakcíny;
- flukonazol (k léčbě plísňových infekcí) a některé další léky mohou zvýšit hladiny přípravku Velsipity v krvi, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků při léčbě přípravkem Velsipity; doporučuje se, abyste tyto léky neužíval(a) současně s přípravkem Velsipity; lékař Vám s tím poradí;
- rifampicin, enzalutamid a některé další léky mohou snížit hladiny přípravku Velsipity v krvi, což snižuje jeho účinnost; doporučuje se, abyste tyto léky neužíval(a) současně s přípravkem Velsipity; lékař Vám s tím poradí.

Přípravek Velsipity může mírně zvýšit hladiny hormonů uvolňovaných z některých perorálních (užívaných ústy) antikoncepčních léků. Stále budete chráněna před otěhotněním, ale riziko výskytu nežádoucích účinků perorálních antikoncepčních léků může být vyšší. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Těhotenství, antikoncepce a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Nepoužívejte přípravek Velsipity během těhotenství, pokud se snažíte otěhotnět nebo pokud jste žena, která by mohla otěhotnět a nepoužíváte účinnou antikoncepci. Pokud se přípravek Velsipity užívá během těhotenství, existuje riziko poškození nenarozeného dítěte. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, lékař Vás bude o tomto riziku informovat před zahájením léčby přípravkem Velsipity a požádá vás o provedení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná. Během užívání přípravku Velsipity a po dobu nejméně 14 dnů po jeho ukončení musíte používat účinnou antikoncepci. Zeptejte se svého lékaře na spolehlivé metody antikoncepce.

Lékař Vám dá kartu pro pacientky, která vysvětluje, proč nemáte během užívání přípravku Velsipity otěhotnět.

Pokud během užívání přípravku Velsipity otěhotníte, okamžitě to sdělte svému lékaři. Lékař pravděpodobně rozhodne o ukončení léčby (viz část „Jestliže přestanete užívat přípravek Velsipity“ v bodě 3) a budou prováděny prenatální kontroly ke sledování zdravotního stavu nenarozeného dítěte.

Kojení

Během užívání přípravku Velsipity se nemá kojit. Je to proto, aby se zabránilo riziku nežádoucích účinků na dítě, protože přípravek Velsipity může přecházet do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by přípravek Velsipity měl vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po užití přípravku Velsipity však můžete pociťovat závrať. Pokud k tomu dojde, neřid'te ani neobsluhujte stroje.

Přípravek Velsipity obsahuje tartrazin (E 102)

Barvivo v přípravku Velsipity obsahuje tartrazin (E 102), který může způsobit alergické reakce.

Přípravek Velsipity obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Velsipity užívá

Léčba přípravkem Velsipity bude zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou ulcerózní kolitidy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jak přípravek užívat

- Doporučená dávka přípravku Velsipity je jedna 2mg tableta užívaná jednou denně.
- První 3 dny užívejte přípravek Velsipity s jídlem. Poté můžete užívat každý den přípravek Velsipity s jídlem nebo bez jídla.
- Tablety polykejte v celku, zapijte je vodou. Tabletou před polknutím nedělte, nedr'te ani nežvýkejte, protože by to mohlo změnit množství léku, které se dostane do těla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Velsipity, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Velsipity, než jste měl(a), informujte ihned svého lékaře nebo jděte rovnou do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Velsipity

- Pokud zapomenete užít dávku přípravku Velsipity, užijte ji, jakmile si vzpomenete. Pokud si však na dávku nevzpomenete celý den, vynechanou dávku neužívejte a užijte další dávku v obvyklou dobu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Velsipity

Nepřestávejte užívat přípravek Velsipity ani neměňte dávku, aniž byste se nejprve poradil(a) se svým lékařem. Pokud se lékař rozhodne přerušit léčbu na 7 nebo více dnů v řadě, po opětovném zahájení užívání se musí přípravek Velsipity první 3 dny užívat s jídlem. Poté můžete užívat přípravek Velsipity s jídlem nebo bez jídla.

Pokud po vysazení přípravku Velsipity na 7 nebo více dnů v řadě opět zahájíte léčbu, účinek na srdeční frekvenci, který lze pozorovat při prvním zahájení léčby, se může vyskytnout znovu a může být nutné sledování v nemocnici nebo na klinice. Po vysazení přípravku Velsipity na 7 nebo více dnů v řadě léčbu znovu nezahajujte bez předchozí rady se svým lékařem.

Přípravek Velsipity zůstane ve Vašem těle po dobu až 14 dnů poté, co jej přestanete užívat. Počet bílých krvinek (počet lymfocytů) může zůstat nízký po dobu až 2 týdnů a nežádoucí účinky popsané v této příbalové informaci se mohou během tohoto období stále vyskytovat (viz „Možné nežádoucí účinky“ v bodě 4).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud zaznamenáte kterýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků, který se může stát závažným:

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

- bradykardie (pomalý srdeční tep)
- hypertenze (vysoký krevní tlak)
- infekce močových cest
- infekce dolních cest dýchacích

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100):

- atrioventrikulární blokáda (typ poruchy srdečního rytmu)
- makulární edém (otok makuly, středové části sítnice v zadní části oka)

Další nežádoucí účinky

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- lymfopenie (nízké hladiny lymfocytů, určitého typu bílých krvinek)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- hypercholesterolemie (vysoké hladiny cholesterolu v krvi)
- bolest hlavy
- pocit závratě
- zvýšené hladiny jaterních enzymů v krevních testech, což může být známkou problémů s funkcí jater
- neutropenie (nízké hladiny neutrofilů, určitého typu bílých krvinek)
- poruchy zraku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Velsipity uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce, blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození nebo známek narušení obalu.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Velsipity obsahuje

- Léčivou látkou je etrasimod. Jedna potahovaná tableta obsahuje etrasimod-arginin odpovídající 2 mg etrasimodu.
- Pomocnými látkami jsou:

Jádro tablety

Magnesiumstearát (E 470b), mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460i), sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Potah tablety

Hlinitý lak brilantní modře FCF (E 133), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), hlinitý lak tartrazinu (E 102), makrogol 4000 (E 1521), polyvinylalkohol (E 1203), mastek (E 553b) a oxid titaničitý (E 171)

Jak přípravek Velsipity vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Velsipity 2 mg je zelená kulatá potahovaná tableta o průměru přibližně 6 mm s „ETR“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

Velikosti balení:

- Lahvička s 30 potahovanými tabletami
- Blistry s 28 potahovanými tabletami
- Blistry s 98 potahovanými tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobci

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Spojené království

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

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

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország

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

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

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

Tel: 1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

România

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске 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

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0) 1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.