

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velsipity 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αργινινική ετρασιμόδη ισοδύναμη με 2 mg ετρασιμόδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,0156 mg της χρωστικής ουσίας ταρτραζίνη (E102).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Πράσινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου 6 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «ETR» στη μία πλευρά και την ένδειξη «2» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Velsipity ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 16 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα (ΕΚ) οι οποίοι είχαν ανεπαρκή απόκριση, απώλεια της απόκρισης ή δυσανεξία είτε σε συμβατική θεραπεία ή σε βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη διαχείριση της ελκώδους κολίτιδας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg ετρασιμόδης μία φορά την ημέρα.

Παράλειψη δόσης

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, η συνταγογραφημένη δόση πρέπει να ληφθεί κατά την επόμενη προγραμματισμένη ώρα λήψης. Η επόμενη δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί.

Προσωρινή διακοπή των δόσεων

Αν η θεραπεία διακοπεί για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, συνιστάται επανέναρξη της θεραπείας μαζί με τροφή για τις πρώτες 3 δόσεις.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ετρασιμόδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς άνω των 65 ετών, λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων και της πιθανότητας για αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στον συγκεκριμένο πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ετρασιμόδης σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεδομένων των περιορισμένων δεδομένων σε εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω, η ετρασιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ιδιαίτερα όταν το σωματικό βάρος είναι μικρότερο από 40 kg, λόγω της πιθανότητας αυξημένης έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Συνιστάται η ετρασιμόδη να χορηγείται μαζί με τροφή για τις 3 πρώτες ημέρες, για να μειωθεί η πιθανότητα παροδικής μείωσης του καρδιακού ρυθμού που σχετίζεται με την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Στη συνέχεια, η ετρασιμόδη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2)

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δεν θα πρέπει να διαιρούνται, να συνθλίβονται ή να μασώνται, επειδή αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Κατάσταση ανοσοανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς που κατά τους τελευταίους 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΠΕ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που χρειάστηκε νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III/IV κατά New York Heart Association (NYHA).
- Ασθενείς με ιστορικό ή παρουσία κολποκοιλιακού αποκλεισμού Mobitz τύπου II δευτέρου ή τρίτου βαθμού, συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή φλεβοκομβο-κολπικού αποκλεισμού, εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη.
- Σοβαρές ενεργές λοιμώξεις, ενεργές χρόνιες λοιμώξεις, όπως ηπατίτιδα ή φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ενεργές κακοήθειες.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Κατά την κύηση και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Βραδυαρρυθμία και καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας

Έναρξη θεραπείας με ετρασιμόδη

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη, πρέπει να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε όλους τους ασθενείς, για να αξιολογείται το ενδεχόμενο προϋπαρχουσών καρδιακών ανωμαλιών. Σε ασθενείς με ορισμένες προϋπάρχουσες παθήσεις, συνιστάται παρακολούθηση κατά την πρώτη δόση (βλ. παρακάτω). Κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από διακοπή 7 ή περισσότερων συνεχόμενων ημερών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης του ΗΚΓ κατά την έναρξη και/ή της παρακολούθησης της έναρξης, ανάλογα με τα αποτελέσματα της πρώτης αξιολόγησης, τη μεταβολή των χαρακτηριστικών του ασθενούς και τη διάρκεια της διακοπής.

Η έναρξη ετρασιμόδης μπορεί να οδηγήσει σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και καθυστερήσεις της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της ετρασιμόδης σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με β-αναστολέα, λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων στη μείωση του καρδιακού ρυθμού. Παρόμοια προσοχή θα πρέπει να δίνεται εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς διαύλων ασβεστίου, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, αντιαρρυθμικά Κατηγορίας Ia και Κατηγορίας III (βλ. παράγραφο 4.5), καθώς η συγχωρήγηση αυτών των ουσιών με την ετρασιμόδη ενδέχεται να προκαλέσει αθροιστικά αποτελέσματα.

Ενδέχεται να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας με β-αποκλειστή πριν την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη, ανάλογα με τον καρδιακό ρυθμό ηρεμίας πριν την έναρξη της ετρασιμόδης (βλ., επίσης, την παράγραφο παρακάτω και την παράγραφο 4.5).

Εάν θεωρείται απαραίτητη η διακοπή, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με β-αναστολέα, ανάλογα με τον χρόνο επίτευξης του καρδιακού ρυθμού κατά την έναρξη. Θεραπεία με β-αναστολέα μπορεί να ξεκινήσει σε ασθενείς που λαμβάνουν σταθερές δόσεις ετρασιμόδης.

Πρέπει να λαμβάνεται η συμβουλή καρδιολόγου πριν από την έναρξη της ετρασιμόδης, για να προσδιοριστεί η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου και η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης σε ασθενείς με τις ακόλουθες παθήσεις:

- Σημαντική παράταση του διαστήματος QT ($QTcF \geq 450$ msec σε άνδρες, ≥ 470 msec σε γυναίκες).
- Αρρυθμίες οι οποίες χρήζουν θεραπείας με αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia ή III.
- Ασταθής ισχαιμική καρδιοπάθεια, ιστορικό καρδιακής ανακοπής, αγγειακή εγκεφαλική νόσος (η οποία έχει εμφανιστεί περισσότερο από 6 μήνες πριν από την έναρξη της θεραπείας) ή μη ελεγχόμενη υπέρταση.
- Ιστορικό συμπτωματικής βραδυκαρδίας, υποτροπιάζουσας καρδιογενούς συγκοπής ή σοβαρής μη θεραπευμένης υπινικής άπνοιας.

Παρακολούθηση ασθενών με ορισμένες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις κατά την πρώτη δόση

Λόγω του κινδύνου παροδικών μειώσεων του καρδιακού ρυθμού με την έναρξη ετρασιμόδης, συνιστάται 4ωρη παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα συμπτωματικής βραδυκαρδίας μετά την πρώτη δόση σε ασθενείς με καρδιακό ρυθμό σε κατάσταση ηρεμίας < 50 bpm, δευτέρου βαθμού [τύπου Mobitz I] κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με ωριαίες μετρήσεις σφυγμού και αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια αυτής της 4ωρης περιόδου. Συνιστάται ΗΚΓ πριν από αυτήν την 4ωρη περίοδο και στο τέλος της.

Συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση των ασθενών, αν στο τέλος της 4ωρης περιόδου:

- Ο καρδιακός ρυθμός είναι < 45 bpm.

- Ο καρδιακός ρυθμός είναι η χαμηλότερη τιμή μετά τη δόση, κάτι που υποδεικνύει ότι ενδεχομένως να μην έχει σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού.
- Το ΗΚΓ δείχνει στοιχεία νεοεμφανιζόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού.
- Το διάστημα QTc είναι ≥ 500 msec.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη διαχείριση και να συνεχιστεί η παρακολούθηση μέχρι να υποχωρήσουν τα συμπτώματα/ευρήματα. Εάν απαιτείται ιατρική θεραπεία, θα πρέπει να συνεχιστεί η παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της νύχτας και θα πρέπει να επαναληφθεί μια 4ωρη περίοδος παρακολούθησης μετά τη δεύτερη δόση ετρασιμόδης.

Λοιμώξεις

Κίνδυνος λοιμώξεων

Η ετρασιμόδη προκαλεί μια μέση μείωση στον αριθμό περιφερικών λεμφοκυττάρων του αίματος από 43% έως 55% σε σύγκριση με τις τιμές κατά την έναρξη σε περίοδο 52 εβδομάδων, λόγω αναστρέψιμης δέσμευσης των λεμφοκυττάρων στους λεμφικούς ιστούς (βλ. παράγραφο 5.1). Επομένως, η ετρασιμόδη ενδέχεται να αυξήσει την ευαισθησία σε λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί ένας πρόσφατος (δηλαδή εντός των τελευταίων 6 μηνών ή μετά τη διακοπή προηγούμενης θεραπείας για ΕΚ) πλήρης αιματολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού λεμφοκυττάρων.

Συνιστάται επίσης να διενεργείται περιοδικά αιματολογικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που επιβεβαιωθεί απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων $< 0,2 \times 10^9/L$, η θεραπεία με ετρασιμόδη θα πρέπει να διακοπεί μέχρι το επίπεδό τους να φτάσει σε $> 0,5 \times 10^9/L$, οπότε μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της ετρασιμόδης (βλ. παράγραφο 4.2).

Η έναρξη ετρασιμόδης σε ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη θα πρέπει να αναβάλλεται μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη (βλ. παράγραφο 4.3).

Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς οδηγία να αναφέρουν εγκαίρως στον γιατρό τους συμπτώματα λοίμωξης. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές διαγνωστικές και θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία.

Αν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της ετρασιμόδης.

Καθώς υπάρχει περίπτωση υπολειμματικών φαρμακοδυναμικών επιδράσεων, όπως η μείωση του αριθμού περιφερικών λεμφοκυττάρων, για έως και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της ετρασιμόδης, θα πρέπει να συνεχιστεί η επαγρύπνηση για λοίμωξη καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της περιόδου (βλ. παράγραφο 5.1).

Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ΠΠΛ)

Η ΠΠΛ είναι μία ευκαιριακή ιογενής λοίμωξη του εγκεφάλου προκαλούμενη από τον ιό John Cunningham (JVC) η οποία συνήθως εμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και μπορεί να οδηγήσει στον θάνατο ή σε σοβαρή αναπηρία. Τα συνήθη συμπτώματα που σχετίζονται με την ΠΠΛ είναι ποικίλα, εξελίσσονται με την πάροδο ημερών έως εβδομάδων και περιλαμβάνουν προοδευτική αδυναμία σε μία πλευρά του σώματος ή αδεξιότητα των άκρων, διαταραχή της όρασης και μεταβολές στη σκέψη, στη μνήμη και στον προσανατολισμό που οδηγούν σε σύγχυση και μεταβολές προσωπικότητας.

Έχει αναφερθεί ΠΠΛ σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1P) και έχει συσχετιστεί με ορισμένους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, πολυθεραπεία με ανοσοκατασταλτικά). Οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή ανεξήγητα νευρολογικά ευρήματα τα

οποία μπορεί να υποδεικνύουν ΠΠΛ. Εάν υπάρχει υποψία για ΠΠΛ, θα πρέπει να αναβληθεί η θεραπεία με ετρασιμόδη μέχρι η ΠΠΛ να αποκλειστεί μέσω της κατάλληλης διαγνωστικής αξιολόγησης.

Εάν επιβεβαιωθεί ΠΠΛ, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ετρασιμόδη.

Προηγούμενη και ταυτόχρονη θεραπεία με αντινεοπλασματικά, ανοσοτροποποιητικά ή μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς που λάμβαναν ετρασιμόδη δεν επιτρέπεται να λάβουν ταυτόχρονη θεραπεία με αντινεοπλασματικά, ανοσοτροποποιητικά ή μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΕΚ. Στις κλινικές μελέτες, η ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών επιτρέπεται, όμως τα μακροπρόθεσμα δεδομένα όσον αφορά την ταυτόχρονη χρήση της ετρασιμόδης με κορτικοστεροειδή είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχρόνηση ετρασιμόδης και αντινεοπλασματικών, ανοσοτροποποιητικών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) σε ασθενείς, λόγω του κινδύνου αθροιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη μετάβαση από θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά σε θεραπεία με ετρασιμόδη, η διάρκεια των επιδράσεων και οι μηχανισμοί δράσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ώστε να αποφευχθούν ακούσιες αθροιστικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα. Ίσως χρειαστεί να εφαρμοστεί μια κατάλληλη περίοδος έκπλυσης.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ετρασιμόδη. Οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί, αν χορηγηθούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με ετρασιμόδη. Αν απαιτούνται εμβολιασμοί με εμβόλια που περιέχουν εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς, αυτά θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της ετρασιμόδης. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εμβολίων με εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται επικαιροποίηση των εμβολιασμών σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τους εμβολιασμούς, πριν από την έναρξη θεραπείας με ετρασιμόδη.

Ηπατική βλάβη

Μπορεί να εμφανιστούν αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες σε ασθενείς που λαμβάνουν ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Πριν από την έναρξη θεραπείας με ετρασιμόδη, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα πρόσφατα (δηλαδή, εντός 6μήνου) επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης.

Ελλείψει κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών και χολερυθρίνης πρέπει να παρακολουθούνται κατά τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 της θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα τα οποία υποδεικνύουν ηπατική δυσλειτουργία, όπως ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερο και/ή σκουρόχρωμα ούρα θα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο των ηπατικών ενζύμων. Η ετρασιμόδη θα πρέπει να διακοπεί, αν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη [για παράδειγμα, αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) 3πλάσια του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN) και ολική χολερυθρίνη 2πλάσια του ULN].

Η επανέναρξη της θεραπείας θα εξαρτηθεί από το αν προσδιοριστεί κάποια άλλη αιτία για την ηπατική βλάβη και από τα οφέλη για τον ασθενή από τη συνέχιση της ετρασιμόδης έναντι των κινδύνων υποτροπής της ηπατικής δυσλειτουργίας. Παρότι δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να

αναπτύξουν αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας ενόσω λαμβάνουν ετρασιμόδη, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου.

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Στις κλινικές μελέτες, υπέρταση αναφέρθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη, θα πρέπει να παρακολουθείται η αρτηριακή πίεση και να εφαρμόζεται η κατάλληλη διαχείριση.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Με βάση μελέτες σε ζώα, η ετρασιμόδη μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο έμβρυο (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Λόγω του κινδύνου για το έμβρυο, η ετρασιμόδη αντενδείκνυται κατά την κύηση και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον εν λόγω κίνδυνο για το έμβρυο, να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Οι τροποποιητές των υποδοχέων της S1P, όπως η ετρασιμόδη, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας. Οίδημα της ωχράς κηλίδας με ή χωρίς οφθαλμικά συμπτώματα έχει αναφερθεί στο 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το Velsipity.

Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας και/ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται αυτοί οι ασθενείς να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη και σε επαναληπτικές αξιολογήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ασθενείς χωρίς τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου, συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας εντός 3–4 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη (τα περιστατικά που αναφέρθηκαν με ετρασιμόδη παρατηρήθηκαν εντός αυτού του χρονικού πλαισίου) και σε οποιαδήποτε στιγμή αν εμφανιστεί αλλαγή στην όραση κατά τη λήψη ετρασιμόδης.

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικά συμπτώματα οιδήματος της ωχράς κηλίδας θα πρέπει να αξιολογούνται και, αν αυτό επιβεβαιωθεί, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ετρασιμόδη. Η απόφαση σχετικά με την επανέναρξη της ετρασιμόδης μετά την υποχώρηση θα πρέπει να λαμβάνεται σύμφωνα με τα δυναμικά οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους για κάθε ασθενή.

Κακοήθειες

Έχουν αναφερθεί κακοήθειες (συμπεριλαμβανομένων κακοηθειών του δέρματος) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τροποποιητές υποδοχέων της S1P. Εάν παρατηρηθεί ύποπτη δερματική βλάβη, θα πρέπει να αξιολογηθεί εγκαίρως.

Καθώς υπάρχει δυνητικός κίνδυνος για κακοήθειες δερματικές εξεργασίες, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ετρασιμόδης πρέπει να προσέχουν να μην εκτίθενται στην ηλιακή ακτινοβολία χωρίς προστασία. Αυτοί οι ασθενείς δεν πρέπει να λάβουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία υπεριώδους ακτινοβολίας B ή φωτοχημειοθεραπεία με PUVA.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά PRES σε ασθενείς που έλαβαν τροποποιητές υποδοχέων της S1P. Εάν κάποιος ασθενής που λαμβάνει θεραπεία με ετρασιμόδη αναπτύξει οποιαδήποτε νευρολογικά ή ψυχιατρικά σημεία/συμπτώματα (π.χ. γνωστικά ελλείμματα, αλλαγές στη συμπεριφορά, οπτικές διαταραχές του φλοιού ή οποιοδήποτε άλλο νευρολογικό σημείο/σύμπτωμα από τον φλοιό), οποιοδήποτε σημείο/σύμπτωμα που υποδεικνύει αύξηση της ενδοκρανίας πίεσης ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση, ο γιατρός θα πρέπει να προγραμματίσει εγκαίρως πλήρη σωματική και νευρολογική εξέταση και να εξετάσει το ενδεχόμενο απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI). Τα συμπτώματα του PRES είναι συνήθως αναστρέψιμα, αλλά μπορεί να εξελιχθούν σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία. Καθυστέρηση της διάγνωσης και της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμα νευρολογικά επακόλουθα. Εάν υπάρχει υποψία για PRES, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ετρασιμόδη.

Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, πολυμορφισμός CYP2C9

Λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στην ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5), η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με θεραπευτικό παράγοντα ή συνδυασμό παραγόντων οι οποίοι αποτελούν μέτριους έως ισχυρούς αναστολείς δύο ή περισσότερων ενζύμων CYP (CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4).

Λόγω του κινδύνου μειωμένης έκθεσης στην ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5), η χρήση της ετρασιμόδης δεν συνιστάται, όταν συγχωρηγείται με θεραπευτικό παράγοντα ή συνδυασμό παραγόντων οι οποίοι αποτελούν μέτριους έως ισχυρούς επαγωγείς δύο ή περισσότερων ενζύμων CYP (CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4).

Η χρήση ετρασιμόδης δεν συνιστάται, σε ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ή εικάζεται ότι μεταβολίζουν ελάχιστα μέσω του CYP2C9 (< 5% του πληθυσμού) και λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποτελούν μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8 ή/και του CYP3A4 λόγω του κινδύνου αυξημένης έκθεσης στην ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναπνευστικές επιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις στον απόλυτο ταχέως εκπνεόμενο όγκο σε διάστημα 1 δευτερολέπτου (FEV₁) και στη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με τροποποιητές υποδοχέων της S1P, συμπεριλαμβανομένης της ετρασιμόδης. Η ετρασιμόδη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές αναπνευστικές παθήσεις (π.χ. πνευμονική ίνωση, άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Έκδοχα

Ταρτραζίνη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρτραζίνη (E102) η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση αναστολέων των CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4 στην ετρασιμόδη

Η συγχωρήγηση ετρασιμόδης με φλουκοναζόλη σταθερής κατάστασης (μέτριος αναστολέας των CYP2C9 και CYP3A4) αύξησε την έκθεση (περιοχή κάτω από την καμπύλη, AUC) στην ετρασιμόδη κατά 84%. Η συγχωρήγηση ετρασιμόδης με θεραπευτικό παράγοντα ή συνδυασμό παραγόντων οι

οποίοι αποτελούν μέτριους έως ισχυρούς αναστολείς δύο ή περισσότερων ενζύμων (CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4) (π.χ. φλουκοναζόλη) αυξάνει την έκθεση στην ετρασιμόδη και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση επαγωγέων των CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4 στην ετρασιμόδη

Η συγχορήγηση ετρασιμόδης με ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και μέτριος επαγωγέας των CYP2C8 και CYP2C9) μείωσε την έκθεση (AUC) στην ετρασιμόδη κατά 49%. Η συγχορήγηση ετρασιμόδης με θεραπευτικό παράγοντα ή συνδυασμό παραγόντων οι οποίοι αποτελούν μέτριους έως ισχυρούς επαγωγείς δύο ή περισσότερων ενζύμων (CYP2C8, CYP2C9 και CYP3A4) (π.χ. ριφαμπικίνη και ενζαλουταμίδη) μειώνει την έκθεση στην ετρασιμόδη και δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση πολυμορφισμού του CYP2C9

Λόγω της πιθανότητας αυξημένης έκθεσης στην ετρασιμόδη, δεν συνιστάται η συγχορήγηση ετρασιμόδης σε ασθενείς οι οποίοι είναι γνωστό ή εικάζεται ότι μεταβολίζουν ελάχιστα μέσω του CYP2C9 (< 5% του πληθυσμού) και λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποτελούν μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C8 ή/και του CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4).

B-αναστολείς και αναστολείς διαύλων ασβεστίου

Η έναρξη ενός β-αναστολέα με σταθερή θεραπεία ετρασιμόδης δεν έχει μελετηθεί.

Η επίδραση της συγχορήγησης ετρασιμόδης και ενός αναστολέα διαύλων ασβεστίου δεν έχει μελετηθεί.

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό ή την κολποκοιλιακή αγωγιμότητα λόγω της δυνητικά αθροιστικής επίδρασης στη μείωση του καρδιακού ρυθμού (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα, φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT, φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να μειώσουν τον καρδιακό ρυθμό

Η ετρασιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT.

Τα αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη) και κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη, σοταλόλη) έχουν συσχετιστεί με περιστατικά πολύμορφης κοιλιακής ταχυκαρδίας (Torsades de Pointes) σε ασθενείς με βραδυκαρδία. Αν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με ετρασιμόδη σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα κατηγορίας Ia ή κατηγορίας III, θα πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου (βλ. παράγραφο 4.4).

Λόγω των δυνητικών αθροιστικών επιδράσεων στον καρδιακό ρυθμό, εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης θεραπείας με ετρασιμόδη σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία παρατείνουν το διάστημα QT, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή καρδιολόγου (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπείες με αντινεοπλασματικά, ανοσοτροποποιητικά ή μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά

Η ετρασιμόδη δεν έχει μελετηθεί σε συνδυασμό με θεραπείες με αντινεοπλασματικά, ανοσοτροποποιητικά ή μη κορτικοστεροειδή ανοσοκατασταλτικά. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση, λόγω του κινδύνου αθροιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια τέτοιας θεραπείας, καθώς και κατά τις εβδομάδες μετά τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Εμβολιασμός

Οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη και για έως και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της. Η χρήση εμβολίων με εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς μπορεί να ενέχει τον κίνδυνο λοίμωξης και επομένως πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη καθώς και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ετρασιμόδη (βλ. παράγραφο 4.4).

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική και στη φαρμακοδυναμική ενός από του στόματος αντισυλληπτικού το οποίο περιείχε 30 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 150 μg λεβονοργεστρέλης όταν συγχορηγήθηκε με ετρασιμόδη. Η συγχορήγηση ετρασιμόδης με από του στόματος αντισυλληπτικό το οποίο περιέχει αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη αυξάνει τις τιμές AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης κατά περίπου 24% και 32%, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε γυναίκες

Το Velsipity αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.3). Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, πρέπει να υπάρχει τεστ εγκυμοσύνης με αρνητικό αποτέλεσμα και πρέπει να παρέχεται καθοδήγηση σχετικά με τον σοβαρό κίνδυνο για το έμβρυο. Λόγω του χρόνου που χρειάζεται για να εξαλειφθεί η ετρασιμόδη από τον οργανισμό μετά τη διακοπή της θεραπείας, ο δυνητικός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να συνεχίσει να υφίσταται και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Στον κατάλογο ελέγχου για επαγγελματίες υγείας συμπεριλαμβάνονται επίσης συγκεκριμένα μέτρα. Αυτά τα μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται πριν από τη συνταγογράφηση της ετρασιμόδης σε γυναίκες ασθενείς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση ετρασιμόδης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική εμπειρία με άλλον τροποποιητή υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης υπέδειξε διπλάσιο κίνδυνο για μείζονες συγγενείς δυσπλασίες, όταν χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης σε σύγκριση με το ποσοστό το οποίο παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό. Με βάση την εμπειρία στον άνθρωπο, η ετρασιμόδη πιθανόν να προκαλέσει συγγενείς δυσπλασίες όταν χορηγείται κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Τα περιορισμένα δεδομένα στον άνθρωπο που διατίθενται για την ετρασιμόδη υποδηλώνουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για μη φυσιολογικές εκβάσεις της κύησης. Συνεπώς, το Velsipity αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ετρασιμόδη θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 14 ημέρες πριν τον προγραμματισμό μιας εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ετρασιμόδη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως. Πρέπει να παρέχονται ιατρικές συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο επιβλαβών επιδράσεων στο έμβρυο οι οποίες σχετίζονται με τη θεραπεία και θα πρέπει να διενεργούνται εξετάσεις παρακολούθησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η ετρασιμόδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτη σε θηλάζοντες αρουραίους υπέδειξε απέκκριση της ετρασιμόδης στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογνέννητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ετρασιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση της ετρασιμόδης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ετρασιμόδη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Παρόλα αυτά, οι ασθενείς που αισθάνονται ζάλη μετά τη λήψη ετρασιμόδης θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να υποχωρήσει η ζάλη (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η λεμφοπενία (11%) και η κεφαλαλγία (7%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ) και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας οργανικού συστήματος και συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΣ)	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ουρολοίμωξη ^α , λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος ^β	
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Λεμφοπενία ^γ	Ουδετεροπενία	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		Υπερχολιστερολαιμία ^δ	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη	
Διαταραχές του οφθαλμού		Ελάττωση της όρασης	Οίδημα της ωχράς κηλίδας
Καρδιακές διαταραχές		Βραδυκαρδία ^ε	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός ^{στ}

Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Ηπατοχολικές διαταραχές		Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	

^a Η ουρολοίμωξη συμπεριλαμβάνει την ουρολοίμωξη και την κυστίτιδα.

^b Η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος συμπεριλαμβάνει τη βρογχίτιδα και την πνευμονία.

^γ Η λεμφοπενία συμπεριλαμβάνει τη λεμφοπενία, τον μειωμένο αριθμό λεμφοκυττάρων και το μειωμένο ποσοστό λεμφοκυττάρων.

^ε Η υπερχολιστερολαιμία συμπεριλαμβάνει την υπερχολιστερολαιμία και την αυξημένη χοληστερόλη αίματος.

^ε Η βραδυκαρδία συμπεριλαμβάνει τη βραδυκαρδία και τη φλεβοκομβική βραδυκαρδία. Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

^{στ} Ο κολλοκοιλιακός αποκλεισμός συμπεριλαμβάνει πρώτου ή δευτέρου βαθμού Mobitz τύπου I. Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Βραδυαρρυθμία

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, αναφέρθηκε βραδυκαρδία ως ανεπιθύμητη ενέργεια την ημέρα έναρξης της θεραπείας στο 1,5% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη. Την Ημέρα 2, αναφέρθηκε βραδυκαρδία ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη. Η βραδυκαρδία καταγράφηκε πιο συχνά στην παρακολούθηση με ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 5.1).

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, την ημέρα έναρξης της θεραπείας, συμβάντα πρώτου ή δευτέρου βαθμού κολλοκοιλιακού αποκλεισμού Mobitz τύπου I αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη. Τα συμβάντα κολλοκοιλιακού αποκλεισμού ήταν ως επί το πλείστον παροδικά και ασυμπτωματικά. Η παράταση του διαστήματος PR καταγράφηκε πιο συχνά στην παρακολούθηση με ΗΚΓ (βλ. παράγραφο 5.1).

Λοιμώξεις

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, το συνολικό ποσοστό λοιμώξεων και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη ήταν συγκρίσιμο με το ποσοστό σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (18,8% έναντι 17,7% και 0,6% έναντι 1,9%, αντίστοιχα). Η ετρασιμόδη αύξησε τον κίνδυνο για ουρολοιμώξεις και λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. (βλ. Πίνακα 1)

Μείωση του αριθμού λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο αίμα

Η ετρασιμόδη παρακωλύει μερικώς και αναστρέψιμα την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τα λεμφοειδή όργανα, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα (βλ. παράγραφο 5.1). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη και εμφάνισαν αριθμούς λεμφοκυττάρων κάτω από $0,2 \times 10^9/l$ ήταν 3,5% στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12. Αυτά τα συμβάντα δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Η ετρασιμόδη προκάλεσε αναστρέψιμη μείωση στον αριθμό των ουδετερόφιλων. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη και παρουσίασαν αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο από $0,5 \times 10^9/L$ ήταν 0,2% στη μελέτη ELEVATE UC 52 και στη μελέτη ELEVATE UC 12. Αυτά τα συμβάντα δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Αυξημένα ηπατικά ένζυμα

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, προέκυψαν αυξήσεις της ALT σε επίπεδο 5πλάσιο και 3πλάσιο ή και μεγαλύτερο του ULN στο 0,9% και στο 4,0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη, αντίστοιχα.

Η πλειονότητα (75%) των ασθενών με ALT μεγαλύτερη από το 3πλάσιο του ULN συνέχισε τη θεραπεία με ετρασιμόδη με τις τιμές να επανέρχονται σε επίπεδο κάτω από 3πλάσιο του ULN κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Συνολικά, το ποσοστό διακοπής λόγω αυξήσεων στα ηπατικά ένζυμα ήταν 0,4% στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη.

Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα συμπεριλαμβάνουν την αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση, την αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, την αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα, τη μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, την ηπατική διαταραχή, τη μη φυσιολογική δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας και τις αυξημένες τρανσαμινάσες (βλ. Πίνακα 1).

Αυξημένη αρτηριακή πίεση

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη είχαν μέσο όρο αύξησης περίπου 1 με 4 mm Hg στη συστολική αρτηριακή πίεση και περίπου 1 με 2 mm Hg στη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η αύξηση εντοπίστηκε για πρώτη φορά μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας και παρέμεινε εντός του προσδιορισμένου μέσου εύρους αύξησης της αρτηριακής πίεσης καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Αναφέρθηκε υπέρταση ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο 2,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη. Όλα τα συμβάντα ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας.

Οίδημα της ωχράς κηλίδας

Στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, αναφέρθηκε οίδημα της ωχράς κηλίδας στο 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Οι ασθενείς με υπερδοσολογία ετρασιμόδης πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα βραδυκαρδίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής παρακολούθησης καθ' όλη τη διάρκεια της νύκτας. Πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικές μετρήσεις του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης και ΗΚΓ. Δεν υπάρχει διαθέσιμο ειδικό αντίδοτο για την ετρασιμόδη. Η επαγόμενη από την ετρασιμόδη μείωση του καρδιακού ρυθμού μπορεί να αντιστραφεί με παρεντερική ατροπίνη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφινγγοσίνης (S1P), ετρασιμόδη, κωδικός ATC: L04AE05

Μηχανισμός δράσης

Η ετρασιμόδη είναι ένας τροποποιητής υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφινγγοσίνης (S1P) ο οποίος δεσμεύεται στους υποδοχείς 1, 4 και 5 (S1P_{1,4,5}) της S1P και αποτελεί ισορροπημένο αγωνιστή της G-πρωτεΐνης και της β-αρρεστίνης στην S1P₁. Η ετρασιμόδη έχει ελάχιστη δράση στον υποδοχέα S1P₃ και καμία δράση στον υποδοχέα S1P₂. Η ετρασιμόδη παρακωλύει μερικώς και αναστρέψιμα την ικανότητα των λεμφοκυττάρων να εξέρχονται από τα λεμφοειδή όργανα, μειώνοντας έτσι τον αριθμό των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και συνεπώς τον αριθμό των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων στον ιστό.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η ετρασιμόδη έχει θεραπευτική επίδραση στην ΕΚ είναι άγνωστος, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει τη μείωση της μετανάστευσης λεμφοκυττάρων σε περιοχές φλεγμονής. Η επαγόμενη από την ετρασιμόδη μείωση των λεμφοκυττάρων στην περιφερική κυκλοφορία έχει διαφορετικές επιδράσεις στους υποπληθυσμούς των λευκοκυττάρων, με τις μεγαλύτερες μειώσεις στα κύτταρα που συμμετέχουν στην επίκτητη ανοσολογική απόκριση η οποία είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη της παθολογίας της ΕΚ. Η ετρασιμόδη επηρεάζει ελάχιστα τα κύτταρα που συμμετέχουν στην έμφυτη ανοσολογική απόκριση, τα οποία συνεισφέρουν στην ανοσοεπιτήρηση.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή συχνότητα και καρδιακός ρυθμός

Η ετρασιμόδη μπορεί να οδηγήσει σε παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Κατά την Ημέρα 1, σε ασθενείς με ΕΚ στις μελέτες ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12, το 33% των ατόμων είχαν βραδυκαρδία [κατώτατη ΚΣ κάτω από 60 χτύπους ανά λεπτό (bpm) μέσα στις πρώτες 4 ώρες] ή σημαντική βραδυκαρδία στο 2,5% (κατώτατη ΚΣ κάτω από 50 bpm). Κανένας ασθενής δεν είχε ΚΣ < 40 bpm μετά την πρώτη δόση. Η μεγαλύτερη μέση μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρήθηκε στις 2 ή στις 3 ώρες μετά τη δόση. Κατά την Ημέρα 1, η μέση (SD) αλλαγή στο διάστημα PR από την τιμή πριν από τη δόση μέχρι τις 4 ώρες μετά τη δόση ετρασιμόδης ήταν 5,5 msec (18,84). Παράταση του διαστήματος PR > 200 msec καταγράφηκε στο ΗΚΓ στο 5,1% και υψηλότερος βαθμός παράτασης (> 230 msec) στο 1,8% των ατόμων.

Μείωση του αριθμού λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο αίμα

Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, ο μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων μειώθηκε σχεδόν στο 50% των επιπέδων έναρξης στις 2 εβδομάδες (μέσος αριθμός λεμφοκυττάρων στο αίμα $0,9 \times 10^9/l$ κατά προσέγγιση), το οποίο συνάδει με τον μηχανισμό δράσης, ενώ ο μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων διατηρήθηκε κατά τη θεραπεία με ετρασιμόδη άπαξ ημερησίως. Μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων παρατηρήθηκε σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με ετρασιμόδη, οι μέσοι αριθμοί ουδετερόφιλων ήταν γενικά στο φυσιολογικό εύρος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετρασιμόδη. Οι μειωμένοι αριθμοί ουδετερόφιλων διατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με ετρασιμόδη και ήταν αναστρέψιμοι με τη διακοπή της θεραπείας.

Τα υποσύνολα των Β κυττάρων [$CD19^+$] και Τ κυττάρων [$CD3^+$], των Τ βοηθητικών κυττάρων [$CD3^+CD4^+$] και των κυτταροτοξικών Τ κυττάρων [$CD3^+CD8^+$] του περιφερικού αίματος ήταν όλα μειωμένα, ενώ δεν παρατηρήθηκε μείωση στα φυσικά κύτταρα φονείς και στα μονοκύτταρα. Τα Τ βοηθητικά κύτταρα ήταν πιο ευαίσθητα στις επιδράσεις της ετρασιμόδης από τα κυτταροτοξικά Τ κύτταρα.

Οι απόλυτοι αριθμοί λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος επέστρεψαν στο φυσιολογικό εύρος στο 90% των ασθενών εντός 1 έως 2 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας, βάσει ενός πληθυσμιακού μοντέλου φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα της ετρασιμόδης αξιολογήθηκε σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες (ELEVATE UC 52 και ELEVATE UC 12) σε ασθενείς ηλικίας από 16 έως 80 ετών με μέτρια έως σοβαρή ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Σε αμφότερες τις μελέτες εισήχθησαν ασθενείς που είχαν ανεπαρκή απόκριση, απώλεια της απόκρισης ή μη ανοχή σε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες επιλογές θεραπείας: από του στόματος αμινοσαλικυλικά, κορτικοστεροειδή, θειοπουρίνες, αναστολείς κινασών Janus (JAK) ή βιολογική θεραπεία [π.χ. αναστολείς του TNF, αντι-ιντεγκρίνες, αντι-IL12/23]. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες είχαν ΕΚ επιβεβαιωμένη μέσω ενδοσκόπησης και ιστοπαθολογικής εξέτασης, ενώ η έκταση της νόσου ήταν ≥ 10 cm από το χείλος του πρωκτού. Στη μελέτη εισήχθησαν ασθενείς με απομονωμένη πρωκτίτιδα, εφόσον πληρούσαν όλα τα υπόλοιπα κριτήρια εισαγωγής.

Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν τροποποιημένο σκορ Mayo (mMS) 4 έως 9, με επιμέρους σκορ ενδοσκόπησης (ES) ≥ 2 και επιμέρους σκορ αιμορραγίας από το ορθό (RB) ≥ 1 . Η κύρια αξιολόγηση βασίστηκε στον πληθυσμό με mMS από 5 έως 9. Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς και στις δύο μελέτες είχαν μέση ηλικία 40 ετών, με 3 (0,4%) ασθενείς κάτω των 18 ετών και 45 (6%) ασθενείς 65 ετών και άνω, ενώ το 57% ήταν άνδρες, το 82% λευκοί και το 13% Ασιάτες.

Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες επιτρεπόταν να λάβουν τις ακόλουθες ταυτόχρονες θεραπείες για ΕΚ: σταθερές ημερήσιες από του στόματος δόσεις αμινοσαλικυλικών ή/και κορτικοστεροειδών (≤ 20 mg πρεδνιζόνη, ≤ 9 mg βουδεσονίδη ή ισοδύναμο στεροειδές). Η ταυτόχρονη χρήση με ανοσοτροποποιητικά, βιολογικές θεραπείες, ορθικά αμινοσαλικυλικά (5-ASA) ή ορθικά κορτικοστεροειδή δεν επιτρεπόταν.

ELEVATE UC 52

Η μελέτη ELEVATE UC 52 ήταν μια μελέτη τύπου «treat-through» με συνολικά 433 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε 2 mg ετρασιμόδης είτε εικονικό φάρμακο με χορήγηση από του στόματος μία φορά ημερησίως. Οι ασθενείς παρέμειναν στην τυχαιοποιημένη θεραπεία τους για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την έναρξη, οι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν μέσο mMS 7, ενώ το 8% παρουσίαζε απομονωμένη πρωκτίτιδα. Συνολικά το 30% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες / αναστολείς JAK, ενώ συνολικά το 14% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε > 1 βιολογικό παράγοντα / αναστολέα JAK και το 11% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε αντι-ιντεγκρίνες. Στην έναρξη, το 77% των ασθενών λάμβανε αμινοσαλικυλικά από του στόματος και το 31% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή από του στόματος.

Τα συμπρωτεύοντα τελικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση κατά την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52, με την κλινική ύφεση να ορίζεται ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την εκκίνηση), επιμέρους σκορ RB 0 και επιμέρους σκορ ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ενδοσκοπική βελτίωση, συμπτωματική ύφεση, ίαση του βλεννογόνου, κλινική απόκριση, κλινική ύφεση με απουσία κορτικοστεροειδών και συνεχιζόμενη κλινική ύφεση. Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο, οριζόμενη ως mMS 5 έως 9 (βλ. Πίνακα 2).

Από τους 433 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 91,7% και το 86,1% των ασθενών ολοκλήρωσαν την Εβδομάδα 12 στην ομάδα της ετρασιμόδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Αρχίζοντας από την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς χωρίς καμία βελτίωση από την έναρξη ή οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια περί επιδείνωσης της νόσου μπορούσαν να διακόψουν κατά την κρίση του ερευνητή και μπορούσαν να συνεχίσουν στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης. Σε αυτή τη μελέτη τύπου «treat-through» το 55,7% και το 31,9% ολοκλήρωσαν τη θεραπεία της Εβδομάδας 52 στην ομάδα της ετρασιμόδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη πέτυχε κλινική ύφεση, ενδοσκοπική βελτίωση, συμπτωματική ύφεση και ίαση του βλεννογόνου την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 καθώς και κλινική ύφεση με απουσία κορτικοστεροειδών και συνεχιζόμενη κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52, σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 στη μελέτη ELEVATE UC 52

	Εικονικό φάρμακο N = 135		Ετρασιμόδη 2 mg N = 274		Διαφορά θεραπειών (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Τελικά σημεία Εβδομάδας 12					
Κλινική ύφεση ^β	10	7%	74	27%	20% (13%, 27%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	9/93	10%	60/194	31%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	1/42	2%	14/80	18%	
Ενδοσκοπική βελτίωση ^γ	19	14%	96	35%	21% (13%, 29%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	17/93	18%	76/194	39%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/42	5%	20/80	25%	
Συμπτωματική ύφεση ^δ	29	22%	126	46%	25% (15%, 34%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	22/93	24%	101/194	52%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	7/42	17%	25/80	31%	
Ίαση του βλεννογόνου ^ε	6	4%	58	21%	17% (11%, 23%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	6/93	7%	47/194	24%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	0/42	0%	11/80	14%	
Κλινική ανταπόκριση ^{στ}	46	34%	171	62%	28% (19%, 38%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	35/93	38%	132/194	68%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	11/42	26%	39/80	49%	
Τελικά σημεία Εβδομάδας 52					
Κλινική ύφεση ^β	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%) ^β
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/42	5%	17/80	21%	

	Εικονικό φάρμακο N = 135		Ετρασιμόδη 2 mg N = 274		Διαφορά θεραπειών (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^γ	14	10%	102	37%	27% (19%, 34%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/42	5%	24/80	30%	
Συμπτωματική ύφεση^δ	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Ίαση του βλεννογόνου^ε	11	8%	73	27%	18% (11%, 25%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	10/93	11%	55/194	28%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	1/42	2%	18/80	23%	
Κλινική ανταπόκριση^{στ}	31	23%	132	48%	25% (16%, 34%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	25/93	27%	103/194	53%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	6/42	14%	29/80	36%	
Συνεχιζόμενη κλινική ύφεση^ς	3	2%	49	18%	16% (11%, 21%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/93	2%	41/194	21%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	1/42	2%	8/80	10%	
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^η	9	7%	88	32%	25% (18%, 32%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	7/93	8%	71/194	37%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/42	5%	17/80	21%	
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη^θ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%, 36%)^{ιβ}

	Εικονικό φάρμακο N = 135		Ετρασιμόδη 2 mg N = 274		Διαφορά θεραπειών (95% CI) ^α
	n	%	n	%	
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/26	8%	22/59	37%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	1/14	7%	5/28	18%	
Συμπτωματική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^ι	25	19%	119	43%	25% (16%, 34%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	19/93	20%	97/194	50%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	6/42	14%	22/80	28%	
Ενδοσκοπική βελτίωση χωρίς κορτικοστεροειδή^{ια}	14	10%	101	37%	26% (19%, 34%)^{ιβ}
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	12/93	13%	78/194	40%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/ αναστολείς JAK	2/42	5%	23/80	29%	

^α Διαφορά θεραπειών (προσαρμοσμένη με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης κατά πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες / αναστολείς JAK, χρήση κορτικοστεροειδών στην έναρξη και ομάδα mMS στην έναρξη).

^β Η κλινική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη), επιμέρους σκορ RB 0 και επιμέρους σκορ ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα).

^γ Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ ενδοσκόπησης (ES) ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα).

^δ Η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη) και επιμέρους σκορ RB 0.

^ε Η ίαση του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα) με ιστολογική ύφεση (σκορ κατά δείκτη Geboes $< 2,0$ που υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή στο χόριο του βλεννογόνου, απουσία αύξησης των ηωσινοφίλων, απουσία καταστροφής στις κρύπτες και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού).

^{στ} Η κλινική απόκριση ορίστηκε ως μείωση ≥ 2 βαθμών και $\geq 30\%$ από την έναρξη ως προς το mMS και μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη στο επιμέρους σκορ RB ή απόλυτο επιμέρους σκορ RB ≤ 1 .

^ζ Η συνεχιζόμενη κλινική ύφεση ορίστηκε ως κλινική ύφεση σε αμφότερες την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52.

^η Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε ως κλινική ύφεση την Εβδομάδα 52 χωρίς να ληφθούν κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 12 εβδομάδες αμέσως πριν από την Εβδομάδα 52.

^θ Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή των μεταξύ ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή στην έναρξη ορίστηκε ως κλινική ύφεση κατά την Εβδομάδα 52 χωρίς τη λήψη κορτικοστεροειδών για τουλάχιστον 12 εβδομάδες ακριβώς πριν από την Εβδομάδα 52 μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη.

^ι Η συμπτωματική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη) και επιμέρους σκορ RB 0 για τουλάχιστον 12 εβδομάδες ακριβώς πριν από την Εβδομάδα 52.

^{ια} Η ενδοσκοπική βελτίωση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίστηκε ως ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα) για τουλάχιστον 12 εβδομάδες ακριβώς πριν από την Εβδομάδα 52.

^{ιβ} $p < 0,001$.

Συμπληρωματική ανάλυση του mMS 4

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με σκορ 4 κατά mMS (με επιμέρους σκορ ES $\geq$ 2 και RB $\geq$ 1) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης.

Απομονωμένη πρωκτίτιδα

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με απομονωμένη πρωκτίτιδα στην έναρξη που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε κλινική ύφεση κατά την Εβδομάδα 12 (46% έναντι 29%) και την Εβδομάδα 52 (42% έναντι 14%).

Πρώιμη εμφάνιση συμπτωματικής βελτίωσης

Κατά την Εβδομάδα 2 (πρώτη επίσκεψη της μελέτης) το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη και πέτυχαν συμπτωματική ύφεση ήταν μεγαλύτερο σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (16% έναντι 11%). Κατά την Εβδομάδα 4, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε πλήρη συμπτωματική ύφεση (11% έναντι 4%), οριζόμενη ως επιμέρους σκορ SF 0 και RB 0.

Ενδοσκοπική και ιστολογική αξιολόγηση

Η κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εικόνας του βλεννογόνου (ενδοσκοπική ύφεση) ορίστηκε ως ES 0. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε ενδοσκοπική ύφεση μέχρι την Εβδομάδα 12 (15% έναντι 4%), την Εβδομάδα 52 (26% έναντι 6%) καθώς σε αμφότερες την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 52 (11% έναντι 2%).

Ενδοσκοπική ύφεση και ιστολογικό σκορ κατά Geboes $< 2,0$ (το οποίο υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή στο χόριο του βλεννογόνου, απουσία αύξησης των ηωσινοφίλων, απουσία καταστροφής στις κρύπτες και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) επιτεύχθηκαν από μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 12 (11% έναντι 2%) και την Εβδομάδα 52 (18% έναντι 5%).

Κοιλιακό άλγος και έπειξη για αφόδευση

Κατά την Εβδομάδα 12, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο είχε απουσία κοιλιακού άλγους (27% έναντι 13%) και απουσία έπειξης για αφόδευση (19% έναντι 7%). Κατά την Εβδομάδα 52, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο είχε απουσία κοιλιακού άλγους (22% έναντι 7%) και απουσία έπειξης για αφόδευση (19% έναντι 8%).

Ερωτηματολόγιο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBDQ)

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη είχαν μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη στο συνολικό σκορ του IBDQ έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι αλλαγές στο συνολικό σκορ του IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σχέση με την έναρξη για την ετρασιμόδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 42,8 και 27,4 αντίστοιχα, ενώ οι αλλαγές στο συνολικό σκορ του IBDQ την Εβδομάδα 52 σε σχέση με την έναρξη για την ετρασιμόδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 55,8 και 38,1 αντίστοιχα.

ELEVATE UC 12

Στη μελέτη ELEVATE UC 12, συνολικά 354 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε 2 mg ετρασιμόδης είτε εικονικό φάρμακο από του στόματος μία φορά την ημέρα.

Κατά την έναρξη, οι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν διάμεσο mMS 7: το 5,6% των ασθενών είχε mMS 4, το 67% mMS 5 έως 7 (μέτρια ενεργή νόσος) και το 27,4% είχε mMS >7 (σοβαρή ενεργή νόσος). Το 8% των εγγεγραμμένων ασθενών παρουσίαζε απομονωμένη πρωκτίτιδα. Συνολικά το 33% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες / αναστολείς JAK, ενώ συνολικά το 18% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε > 1 βιολογικό παράγοντα / αναστολέα JAK και το 12% των ασθενών είχε πρότερη έκθεση σε αντι-ιντεγκρίνες. Στην έναρξη, το 83% των ασθενών λάμβανε αμινοσαλικυλικά από του στόματος και το 28% των ασθενών λάμβανε κορτικοστεροειδή από του στόματος.

Από τους 354 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, το 89,5% και το 88,8% των ασθενών ολοκλήρωσαν την Εβδομάδα 12 στην ομάδα της ετρασιμόδης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με επίτευξη κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ενδοσκοπική βελτίωση, συμπτωματική ύφεση, ίαση του βλεννογόνου και κλινική απόκριση την Εβδομάδα 12. Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε την Εβδομάδα 12 σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργή νόσο, οριζόμενη ως mMS 5 έως 9 (βλ. Πίνακα 3).

Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη πέτυχε κλινική ύφεση, ενδοσκοπική βελτίωση, συμπτωματική ύφεση και ίαση του βλεννογόνου την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας κατά την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ELEVATE UC 12

Τελικά σημεία	Εικονικό φάρμακο N = 112		Ετρασιμόδη 2 mg N = 222		Διαφορά θεραπειών (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Κλινική ύφεση^b	17	15%	55	25%	10% (1%, 18%)^ζ
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	12/74	16%	41/148	28%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	5/38	13%	14/74	19%	
Ενδοσκοπική βελτίωση^γ	21	19%	68	31%	12% (3%, 21%)^ζ
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	14/74	19%	51/148	35%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	7/38	18%	17/74	23%	
Συμπτωματική ύφεση^δ	33	30%	104	47%	17% (7%, 28%)^ζ
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	23/74	31%	73/148	49%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	10/38	26%	31/74	42%	
Ίαση του βλεννογόνου^ε	10	9%	36	16%	7% (1%, 14%)^ζ
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	8/74	11%	28/148	19%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	2/38	5%	8/74	11%	

JAK					
Κλινική ανταπόκριση^{στ}	46	41 %	138	62 %	21% (10%, 32%)^η
Χωρίς πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	32/74	43%	97/148	66%	
Με πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες/αναστολείς JAK	14/38	37%	41/74	55%	

^α Διαφορά θεραπειών (προσαρμοσμένη με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης κατά πρότερη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες / αναστολείς JAK, χρήση κορτικοστεροειδών στην έναρξη και ομάδα mMS στην έναρξη).

^β Η κλινική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη), επιμέρους σκορ RB 0 και επιμέρους σκορ ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα).

^γ Η ενδοσκοπική βελτίωση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ ενδοσκόπησης (ES) ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα).

^δ Η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους σκορ συχνότητας κενώσεων (SF) 0 (ή 1 με μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη) και επιμέρους σκορ RB 0.

^ε Η ίαση του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES ≤ 1 (χωρίς να περιλαμβάνεται η ευθρυπτότητα) με ιστολογική ύφεση (σκορ κατά δείκτη Geboes $< 2,0$ που υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις επιθηλιακές κρύπτες ή στο χόριο του βλεννογόνου, απουσία αύξησης των ηωσινοφίλων, απουσία καταστροφής στις κρύπτες και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού).

^{στ} Η κλινική απόκριση ορίστηκε ως μείωση ≥ 2 βαθμών και $\geq 30\%$ από την έναρξη ως προς το mMS και μείωση ≥ 1 βαθμού από την έναρξη στο επιμέρους σκορ RB ή απόλυτο επιμέρους σκορ RB ≤ 1 .

^ζ $p < 0,05$.

^η $p < 0,001$.

Συμπληρωματική ανάλυση του mMS 4

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με σκορ 4 κατά mMS (με επιμέρους σκορ ES ≥ 2 και RB ≥ 1) ήταν συνεπή με τα αποτελέσματα της κύριας ανάλυσης.

Απομονωμένη πρωκτίτιδα

Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με απομονωμένη πρωκτίτιδα στην έναρξη που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε κλινική ύφεση κατά την Εβδομάδα 12 (39% έναντι 8%).

Πρώιμη εμφάνιση συμπτωματικής βελτίωσης

Κατά την Εβδομάδα 4, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε συμπτωματική ύφεση (28% έναντι 16%) και πλήρη συμπτωματική ύφεση (12% έναντι 4%), οριζόμενη ως επιμέρους σκορ SF 0 και επιμέρους σκορ RB 0.

Ενδοσκοπική και ιστολογική αξιολόγηση

Η κανονικοποίηση της ενδοσκοπικής εικόνας του βλεννογόνου (ενδοσκοπική ύφεση) ορίστηκε ως ES 0. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο πέτυχε ενδοσκοπική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 (17% έναντι 8%).

Ενδοσκοπική ύφεση και ιστολογικό σκορ κατά Geboes $< 2,0$ (το οποίο υποδεικνύει απουσία ουδετερόφιλων στις κρύπτες ή στο χόριο του βλεννογόνου, απουσία αύξησης των ηωσινοφίλων, απουσία καταστροφής στις κρύπτες και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) επιτεύχθηκαν από μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 12 (10% έναντι 5%).

Κοιλιακό άλγος και έπείξη για αφόδευση

Κατά την Εβδομάδα 12, μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν ετρασιμόδη έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο είχε απουσία κοιλιακού άλγους (32% έναντι 18%) και απουσία έπείξης για αφόδευση (21% έναντι 12%).

Ερωτηματολόγιο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (IBDQ)

Οι ασθενείς που έλαβαν ετρασιμόδη είχαν μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη στο συνολικό σκορ του IBDQ έναντι όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι αλλαγές στο συνολικό σκορ του IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σχέση με την έναρξη για την ετρασιμόδη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν 47,5% και 30,2%, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ετρασιμόδη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ΕΚ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από άπαξ δόση ετρασιμόδης από του στόματος, οι τιμές C_{max} και AUC αυξήθηκαν σχεδόν δοσοαναλογικά στο υπό μελέτη εύρος δόσεων (0,1 mg έως 5 mg). Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι μέσες τιμές C_{max} και AUC αυξήθηκαν ελαφρώς περισσότερο από δοσοαναλογικά, από 0,7 mg έως 2 mg. Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 7 ημερών μετά τη δόση 2 mg μία φορά ημερησίως, με μέση C_{max} στα 113 ng/ml και AUC_{tau} στα 2.163 h*ng/ml. Η εκτιμώμενη αναλογία συσσώρευσης της ετρασιμόδης σε σταθερή κατάσταση κυμαίνεται από σχεδόν 2πλάσια έως 3πλάσια. Η φαρμακοκινητική της ετρασιμόδης είναι παρόμοια στα υγιή άτομα και στα άτομα με ΕΚ.

Απορρόφηση

Ο χρόνος (T_{max}) που απαιτείται για να επιτευχθούν οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) κατόπιν από του στόματος χορήγησης φαρμακοτεχνικών μορφών ετρασιμόδης άμεσης αποδέσμευσης που χορηγούνται από το στόμα είναι περίπου 4 ώρες (εύρος 2 – 8 ώρες). Η απορρόφηση της ετρασιμόδης είναι εκτεταμένη, βάσει της υψηλής διαπερατότητας και της παρατήρησης σχετικά μικρής ποσότητας άθικτης ετρασιμόδης αποβαλλόμενης στα κόπρανα (11,2% της χορηγηθείσας ραδιενεργής δόσης).

Επίδραση της τροφής

Η πρόσληψη τροφής μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς καθυστερημένη απορρόφηση (ο διάμεσος T_{max} αυξήθηκε κατά 2 ώρες). Η τροφή δεν επιδρά στα μέτρα έκθεσης της ετρασιμόδης (C_{max} και AUC), επομένως η ετρασιμόδη μπορεί να χορηγηθεί ανεξαρτήτως γευμάτων.

Κατανομή

Η ετρασιμόδη κατανέμεται στους σωματικούς ιστούς με μέσο όγκο κατανομής από του στόματος (V_z/F) 66 l. Η ετρασιμόδη δεσμεύεται ισχυρά στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (97,9%), κυρίως τη λευκωματίνη, και κατανέμεται κυρίως στο τμήμα πλάσματος του ολικού αίματος με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,7.

Βιομετασχηματισμός

Η ετρασιμόδη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω των CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) και CYP3A4 (22%), με ελάσσονες κατανομές μέσω των CYP2C19 και CYP2J2. Το μείζον κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα είναι η αμετάβλητη ετρασιμόδη και οι κύριοι μεταβολίτες M3 και M6. Η ετρασιμόδη συμβάλλει στην πλειονότητα της φαρμακολογίας του S1P (> 90%). Η ετρασιμόδη μεταβολίζεται

εκτενώς με οξείδωση, αφυδρογόνωση και σύζευξη με UDP-γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσες (UGT) και σουλφοτρανσφεράσες.

Η ετρασιμόδη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ή OCT1/2. Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποτελούν αναστολείς αυτών των μεταφορέων είναι απίθανο να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ετρασιμόδης.

Αποβολή

Μετά από χορήγηση από του στόματος, η φαινόμενη κάθαρση από του στόματος σε σταθερή κατάσταση (CL/F) ήταν περίπου 1 l/h. Ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της ετρασιμόδης από το πλάσμα ($t_{1/2}$) είναι περίπου 30 ώρες.

Απέκκριση

Η ετρασιμόδη αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος με 82% ανάκτηση της συνολικής ραδιενεργής δόσης στα κόπρανα και 4,89% στα ούρα. Αμετάβλητη ετρασιμόδη εντοπίστηκε μόνο στα κόπρανα, όχι στα ούρα.

Επίδραση της ετρασιμόδης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι, στη συνιστώμενη δόση των 2 mg μία φορά ημερησίως, η ετρασιμόδη δεν είναι πιθανό να εμφανίσει οποιαδήποτε κλινικά σχετική δυναμική αλληλεπίδρασης με CYP ή μεταφορείς μεμβράνης.

Φαρμακοκινητική σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν χρειάζονται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, καθώς οι τιμές C_{max} και AUC ήταν συγκρίσιμες μεταξύ των ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Το σύνολο ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία περιλάμβανε 2 άτομα με $eGFR \leq 29$ mL/min (όχι σε αιμοκάθαρση) και 6 άτομα με ESRD που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση πριν από τη χορήγηση ετρασιμόδης. Η επίδραση της αιμοκάθαρσης που πραγματοποιείται μετά τη χορήγηση ετρασιμόδης δεν έχει αξιολογηθεί.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ετρασιμόδη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Οι παράμετροι της συνολικής AUC της ετρασιμόδης για την άπαξ δόση των 2 mg που μελετήθηκε ήταν 13%, 29% και 57% υψηλότερες σε άτομα με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική λειτουργία του ήπατος.

Ηλικιωμένοι

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έδειξαν ότι η ηλικία δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετρασιμόδης σε ασθενείς άνω των 65 ετών [$n=40$ (3,7%) των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65]. Δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς.

Σωματικό βάρος

Η συστηματική έκθεση της ετρασιμόδης 2 mg δεν μεταβάλλεται από τις διαφορές στο σωματικό βάρος σε κλινικά σημαντική έκταση στους ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 40 kg. Στους ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, προβλέπεται αύξηση της έκθεσης κατά περίπου 1,5 φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο, φυλή και εθνικότητα

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έδειξε ότι το φύλο, η φυλή και η εθνικότητα δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ετρασιμόδης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής προέβλεψε παρόμοιες εκθέσεις στην ετρασιμόδη σε ενήλικους ασθενείς και ασθενείς της ύστερης εφηβείας (16 έως < 18 ετών) με ΕΚ.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χορήγηση ετρασιμόδης σε παιδιατρικούς ή εφήβους ασθενείς κάτω από την ηλικία των 16 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο της ετρασιμόδης για τον άνθρωπο με την ακόλουθη εξαίρεση: μεταβολές στις αρτηρίες της αριστερής κοιλίας (υπερτροφία/υπερπλασία, αλλαγές στο σχήμα του μέσου χιτώνα) παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης 3 και 9 μηνών σε σκύλους σε τιμές έκθεσης ≥ 24 φορές την έκθεση στη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (RHD) με βάση την AUC. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο είναι αβέβαιη. Επιπλέον, η έκθεση στους πιο άφθονους ανθρώπινους μεταβολίτες (M3 και M6) διερευνήθηκε μόνο σε αρουραίους. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι αβέβαιη.

Γονιμότητα και αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ετρασιμόδη δεν επηρέασε την γονιμότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους μέχρι την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε, η οποία αντιπροσωπεύει ένα περιθώριο έκθεσης περίπου 467 φορές με βάση τις τιμές συστηματικής ανθρώπινης έκθεσης στη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (RHD) για τα αρσενικά, αντίστοιχα, και 21 φορές για τα θηλυκά.

Η χορήγηση ετρασιμόδης σε αρουραίους και κουνέλια σε κύηση καθημερινά κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης είχε ως αποτέλεσμα μετεμφυτευτική απώλεια με αντίστοιχο χαμηλότερο αριθμό βιώσιμων εμβρύων και εξωτερικές, σπλαχνικές ή/και σκελετικές δυσπλασίες και παραλλαγές στα έμβρυα, απουσία μητρικής τοξικότητας. Δυσπλασίες παρατηρήθηκαν στη χαμηλότερη δόση που εξετάστηκε στους αρουραίους με τιμή AUC μητρικού πλάσματος περίπου 5 φορές την τιμή στους ανθρώπους στην RHD. Η έκθεση στη δόση χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (2 mg/kg/ημέρα) στα κουνέλια ήταν περίπου 0,8 φορές εκείνης στους ανθρώπους στην RHD των 2 mg/ημέρα.

Μετά την ημερήσια χορήγηση ετρασιμόδης από του στόματος καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και γαλουχίας σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν μειωμένο μέσο βάρος νεογνών, μειωμένη βιωσιμότητα των νεογνών, καθώς και μειωμένη γονιμότητα και αναπαραγωγικές επιδόσεις (μείωση στις εμφυτεύσεις και αυξημένη απώλεια στο στάδιο της προεμφύτευσης) σε νεογνά F1. Η έκθεση πλάσματος (AUC) στις μητέρες των ζώων στη χαμηλότερη δόση που δοκιμάστηκε ήταν ισοδύναμη (1,1 φορά) εκείνης στους ανθρώπους στην RHD. Η ετρασιμόδη ανιχνεύτηκε στο πλάσμα νεογνών F1, κάτι που υποδεικνύει έκθεση από το γάλα της μητέρας σε γαλουχία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)

Καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου άμυλο (τύπου Α)

Επικάλυψη δισκίων

Λάκκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133)

Λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

Λάκκα αργιλίου ταρτραζίνης (E102)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521)

Πολυβινυλαλκοόλη (E1203)

Τάλκης (E553b)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) κλεισμένη με πώμα πολυπροπυλενίου, με αποξηραντικό ενσωματωμένο απευθείας στο πώμα. Συσκευασία 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Ταινία κυψέλης αλουμινίου με πολυστρωματικό υμένιο προσανατολισμένου πολυαμιδίου (οPA) και ενσωματωμένο στρώμα ξηραντικού (HDPE/LDPE) με ενίσχυση αλουμινίου/LDPE. Συσκευασία 28 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Φεβρουαρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-

κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από τη διάθεση της ετρασιμόδης σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο κύριος στόχος του προγράμματος είναι να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για τους σημαντικούς αναγνωρισμένους και δυνητικούς κινδύνους του φαρμακευτικού προϊόντος, ειδικά σε σχέση με το οίδημα της ωχράς κηλίδας, της συμπτωματικής βραδυκαρδίας (συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών της αγωγιμότητας), τις σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, την κακοήθεια, την εμβρυϊκή τοξικότητα, τη σοβαρή ηπατική βλάβη και τα νευρολογικά επεισόδια συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) ή σπασμών.

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο κυκλοφορεί η ετρασιμόδη όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφήσουν το προϊόν παραλαμβάνουν ή έχουν πρόσβαση στο ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο:

- Κατάλογος ελέγχου για επαγγελματίες υγείας
- Οδηγός για τον ασθενή/φροντιστή
- Ειδική κάρτα ασθενούς για εγκυμοσύνη.

Κατάλογος Ελέγχου για Επαγγελματίες Υγείας

Ο κατάλογος ελέγχου για επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

Πριν από την πρώτη δόση

Κατάλογοι εξετάσεων και ελέγχων που πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη:

- Θα πρέπει να γίνεται ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) σε όλους τους ασθενείς, προκειμένου να γίνει αξιολόγηση για προϋπάρχουσες καρδιακές διαταραχές.
- Η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς:
 - που κατά τους τελευταίους 6 μήνες εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που χρειάστηκε νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III/IV κατά New York Heart Association (NYHA).
 - με ιστορικό ή παρουσία κολποκοιλιακού αποκλεισμού Mobitz τύπου II δευτέρου ή τρίτου βαθμού, συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή φλεβοκομβο-κολπικού αποκλεισμού, εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη.
- Θα πρέπει να ληφθεί η συμβουλή καρδιολόγου σε ασθενείς με συμπτωματική βραδυκαρδία και άλλες προϋπάρχουσες καρδιακές παθήσεις, για να καθοριστεί η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου και η καταλληλότερη στρατηγική παρακολούθησης.
- Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη της ετρασιμόδης σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν την καρδιακή συχνότητα.
- Η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οποιαδήποτε ενεργή λοίμωξη ή που έχουν εμβολιαστεί με εμβόλια με εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς τις τελευταίες 4 εβδομάδες.
- Θα πρέπει να ληφθεί ένας πρόσφατος πλήρης αιματολογικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού λεμφοκυττάρων.
 - Η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με απόλυτο αριθμό λεμφοκυττάρων $< 0.2 \times 10^9/L$.
- Πρέπει να είναι διαθέσιμα πρόσφατα επίπεδα τρανσαμινασών και χολερυθρίνης.
 - Η ετρασιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

- Στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να είναι αρνητικό και οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο για το έμβρυο. Να παρέχετε μια ειδική κάρτα ασθενούς για εγκυμοσύνη σε όλες τις γυναίκες ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας.
 - Η ετρασιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη.
- Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας και/ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας, που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο οιδήματος της ωχράς κηλίδας, συνιστάται να υποβάλλονται σε οφθαλμολογική αξιολόγηση πριν από την έναρξη της θεραπείας.
 - Οι ασθενείς με οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ετρασιμόδη.

Δραστηριότητες παρακολούθησης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας:

- Σε ασθενείς με καρδιακό ρυθμό σε κατάσταση ηρεμίας < 50 bpm, δευτέρου βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό (Mobitz τύπου I), ή ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιακής ανεπάρκειας συνιστάται η παρακολούθηση μετά την πρώτη δόση:
 - 4ωρη παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα συμπτωματικής βραδυκαρδίας (συμπεριλαμβανομένης της ζάλης) και ωριαίες μετρήσεις σφυγμού και αρτηριακής πίεσης. Συνιστάται ΗΚΓ πριν από αυτήν την 4ωρη περίοδο και στο τέλος της.
- Συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση των ασθενών, αν στο τέλος της 4ωρης περιόδου:
 - Ο καρδιακός ρυθμός είναι < 45 bpm.
 - Ο καρδιακός ρυθμός είναι στη χαμηλότερη τιμή του μετά τη δόση, κάτι που υποδεικνύει ότι ενδεχομένως να μην έχει σημειωθεί ακόμα η μέγιστη μείωση του καρδιακού ρυθμού.
 - Το ΗΚΓ δείχνει στοιχεία νεοεμφανιζόμενου κολποκοιλιακού αποκλεισμού δευτέρου ή υψηλότερου βαθμού.
 - Το διάστημα QTc είναι ≥ 500 msec
- Σύσταση για τακτική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Κατά την επανέναρξη της θεραπείας μετά από διακοπή 7 ή περισσότερων συνεχόμενων ημερών, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης του ΗΚΓ και/ή της παρακολούθησης της έναρξης, ανάλογα με τα αποτελέσματα της πρώτης αξιολόγησης, τη μεταβολή των χαρακτηριστικών του ασθενούς και τη διάρκεια της διακοπής.
- Σύσταση για περιοδική διενέργεια πλήρους αιματολογικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- Διακοπή της θεραπείας, εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη.
- Οι γιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για κλινικά συμπτώματα ή αδικαιολόγητα νευρολογικά ευρήματα που πιθανόν να υποδηλώνουν ΠΠΛ. Αν υπάρχει υποψία για ΠΠΛ, η θεραπεία με ετρασιμόδη θα πρέπει να αναβληθεί μέχρι να αποκλειστεί η ΠΠΛ μέσω κατάλληλης διαγνωστικής αξιολόγησης.
- Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχροήγηση ετρασιμόδης και αντινεοπλασματικών, ανοσοτροποποιητικών ή ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών) σε ασθενείς, λόγω του κινδύνου αθροιστικών επιδράσεων στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά τη διάρκεια μιας τέτοιας θεραπείας.
- Η χρήση εμβολίων με εξασθενημένους ζώντες μικροοργανισμούς θα πρέπει να αποφεύγεται για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ετρασιμόδη.
- Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τους μήνες 1, 3, 6, 9 και 12 κατά τη διάρκεια της θεραπείας και περιοδικά εφεξής. Η ετρασιμόδη πρέπει να διακοπεί, αν επιβεβαιωθεί σημαντική ηπατική βλάβη.
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της ετρασιμόδης. Ο έλεγχος για εγκυμοσύνη θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά. Αν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ετρασιμόδη πρέπει να διακοπεί αμέσως.
- Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας και/ή υποκείμενης/συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να υποβάλλονται σε **τακτική** οφθαλμολογική αξιολόγηση. Θα πρέπει να διενεργείται οφθαλμολογική αξιολόγηση στους ασθενείς που θα εμφανίσουν αλλαγή στην όραση.

- Σε ασθενείς χωρίς παράγοντες κινδύνου για οίδημα ωχράς κηλίδας (όπως ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ραγοειδίτιδας και/ή αμφιβληστροειδοπάθειας), συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση του βυθού, συμπεριλαμβανομένης της ωχράς κηλίδας εντός 3–4 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη (περιστατικά που αναφέρθηκαν με ετρασιμόδη παρατηρήθηκαν εντός αυτού του χρονικού πλαισίου) και οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν παρουσιαστεί μεταβολή της όρασης.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην εκτίθενται στο ηλιακό φως χωρίς προστασία προκειμένου να αποφύγουν την ανάπτυξη δερματικών κακοηθειών. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λάβουν ταυτόχρονη φωτοθεραπεία υπεριώδους ακτινοβολίας B ή φωτοχημειοθεραπεία με PUVA.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για συμπτώματα συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES). Θα πρέπει να γίνεται πλήρης κλινική και νευρολογική εξέταση και να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας MRI σε ασθενείς που εμφανίζουν μη αναμενόμενα νευρολογικά ή ψυχιατρικά σημεία/συμπτώματα ή οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδεικνύουν αυξημένη ενδοκρανία πίεση ή επιταχυνόμενη νευρολογική επιδείνωση. Εάν υπάρχει υποψία για σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES), η θεραπεία με ετρασιμόδη θα πρέπει να διακοπεί.

Οδηγός για τον Ασθενή/Φροντιστή

Ο Οδηγός για τον Ασθενή/Φροντιστή θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η ετρασιμόδη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ, επίσης γνωστό ως μίνι εγκεφαλικό επεισόδιο), μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια που χρειάστηκε νοσηλεία ή καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III/IV κατά New York Heart Association (NYHA) κατά τους τελευταίους 6 μήνες ή με ιστορικό ή εμφάνιση δευτέρου ή τρίτου βαθμού Mobitz τύπου II κολποκοιλιακού αποκλεισμού (AV), συνδρόμου νοσούντος φλεβοκόμβου ή φλεβοκομβο-κολπικού αποκλεισμού, εκτός εάν ο ασθενής έχει λειτουργικό βηματοδότη.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να κάνουν ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα αναφοράς πριν από τη λήψη της πρώτης δόσης.
- Για τους ασθενείς με ορισμένες καρδιακές παθήσεις, ο καρδιακός ρυθμός θα πρέπει να παρακολουθείται για 4 ώρες μετά την πρώτη δόση ετρασιμόδης για σημεία και συμπτώματα συμπτωματικής βραδυκαρδίας (συμπεριλαμβανομένης της ζάλης) συμπεριλαμβανομένου ωριαίου ελέγχου του σφυγμού και της αρτηριακής πίεσης. Θα πρέπει επίσης να διενεργείται ηλεκτροκαρδιογράφημα πριν και μετά τις 4 ώρες και σε αυτούς τους ασθενείς.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον συνταγογράφωντά τους εάν η θεραπεία με ετρασιμόδη διακοπεί για 7 ή περισσότερες διαδοχικές ημέρες, καθώς ενδέχεται να χρειαστεί νέα εξέταση της καρδιάς πριν την επανέναρξη της θεραπείας.
- Πληροφόρηση για την άμεση αναφορά συμπτωμάτων που υποδεικνύουν χαμηλή καρδιακή συχνότητα (όπως ζάλη, ίλιγγος, ναυτία ή αίσθημα παλμών) κατά την έναρξη της ετρασιμόδης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την συγχορήγηση φαρμάκων που επιβραδύνουν την καρδιακή συχνότητα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν οποιονδήποτε γιατρό επισκέπτονται για το ότι ακολουθούν θεραπεία με ετρασιμόδη.
- Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων λοιμώξεων που χρειάζεται να έχει υπόψη ο ασθενής κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας, ώστε να απευθυνθεί στον ιατρό του για βοήθεια.
- Περίληψη των σημείων/συμπτωμάτων σοβαρής ηπατικής βλάβης τα οποία ο/η ασθενής χρειάζεται να έχει υπόψη, τα οποία περιλαμβάνουν ανεξήγητη ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, κόπωση, ανορεξία, ίκτερο ή/και σκουρόχρωμα ούρα.
- Η ετρασιμόδη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη.
 - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
 - Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με ετρασιμόδη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώσουν αμέσως

τον γιατρό τους εάν προκύψει εγκυμοσύνη ενώ λαμβάνουν ετρασιμόδη. Το τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά.

- Περιγραφή των παραγόντων κινδύνου και των σημείων/συμπτωμάτων του οιδήματος της ωχράς κηλίδας και της ανάγκης για αναζήτηση ιατρικής φροντίδας σε περίπτωση εκδήλωσης συμπτωμάτων.
- Ενημέρωση ότι πρέπει να ειδοποιηθεί ο γιατρός, εάν παρατηρηθούν ύποπτες δερματικές βλάβες και να περιοριστεί η έκθεση στο ηλιακό φως και την υπεριώδη (UV) ακτινοβολία, φορώντας προστατευτικά ρούχα και εφαρμόζοντας τακτικά αντηλιακή κρέμα (με υψηλό δείκτη προστασίας).
- Περιγραφή των σημείων/συμπτωμάτων του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) τα οποία πρέπει να έχει υπόψη ο ασθενής, όπως η εμφάνιση σοβαρού πονοκεφάλου, αισθήματος σύγχυσης ή επιληπτικών κρίσεων και απώλειας όρασης.

Ειδική Κάρτα Ασθενούς για Εγκυμοσύνη

Η ειδική κάρτα ασθενούς για εγκυμοσύνη (για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία) πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η ετρασιμόδη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν λαμβάνουν αποτελεσματική αντισύλληψη λόγω της ενδεχόμενης εμβρυοτοξικότητας.
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να έχουν αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας, να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Το τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τακτικά.
- Αν μία γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ετρασιμόδη πρέπει να διακοπεί αμέσως και να διενεργηθούν εξετάσεις παρακολούθησης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velsipity 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ετρασιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αργινινική ετρασιμόδη, ισοδύναμη με 2 mg ετρασιμόδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ταρτραζίνη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Velsipity 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velsipity 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ετρασιμόδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αργινινική ετρασιμόδη, ισοδύναμη με 2 mg ετρασιμόδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει ταρτραζίνη.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1790/003 (30 δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Velsipity 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ετρασιμόδη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Λογότυπο ΚΑΚ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Velsipity 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ετρασιμόδη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Εκτός από αυτό το φύλλο οδηγιών, ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζετε. Έχετε αυτή την κάρτα ασθενούς μαζί σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Velsipity και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Velsipity
3. Πώς να πάρετε το Velsipity
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Velsipity
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Velsipity και ποια είναι η χρήση του

Το Velsipity περιέχει τη δραστική ουσία ετρασιμόδη, η οποία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως τροποποιητές υποδοχέων της 1 φωσφορικής σφιγγοσίνης.

Το Velsipity χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ενεργής ελκώδους κολίτιδας (ΕΚ). Η ελκώδης κολίτιδα είναι μια φλεγμονώδης νόσος του παχέος εντέρου. Αν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας χορηγηθούν αρχικά άλλα φάρμακα. Αν δεν ανταποκρίνεστε αρκετά καλά ή δεν μπορείτε να πάρετε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το Velsipity, για να μειωθούν τα σημεία και τα συμπτώματα της ασθένειας.

Η δραστική ουσία του Velsipity, η ετρασιμόδη, εμποδίζει τα λεμφοκύτταρα (έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων) να μεταφερθούν από τους λεμφαδένες (το μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος που περιέχει λεμφοκύτταρα) στο αίμα. Αυτά τα λεμφοκύτταρα εμπλέκονται στη φλεγμονή που συνδέεται με την ανάπτυξη ελκώδους κολίτιδας. Μειώνοντας τον αριθμό των λεμφοκυττάρων που κυκλοφορούν στο αίμα που περιβάλλει το παχύ έντερο, η ετρασιμόδη συμβάλλει στη μείωση της φλεγμονής του εντέρου και των συμπτωμάτων της ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Velsipity

Μην πάρετε το Velsipity:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ετρασιμόδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- αν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε σοβαρά εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα,
- αν είχατε καρδιακή προσβολή, ασταθή στηθάγχη (πόνος στο στήθος που προκαλείται από διακοπές της παροχής αίματος στην καρδιά που παρουσιάζεται σε ανάπαυση ή χωρίς προφανή λόγο εμφάνισης), εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΠΙΕ, επίσης γνωστό ως μίνι εγκεφαλικό επεισόδιο) ή ορισμένους τύπους σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας τους τελευταίους 6 μήνες,
- αν έχετε ορισμένους τύπους αρρυθμίας (ακανόνιστου ή μη φυσιολογικού καρδιακού παλμού - ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία,
- αν έχετε σοβαρή ενεργή λοίμωξη ή ενεργή χρόνια λοίμωξη, όπως ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος) ή φυματίωση,
- αν έχετε καρκίνο,
- αν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα,
- αν είστε έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Velsipity:

- αν έχετε αργό καρδιακό ρυθμό ή παίρνετε/έχετε πάρει πρόσφατα φάρμακα τα οποία επιβραδύνουν τον καρδιακό ρυθμό (όπως β-αναστολείς ή αναστολείς διαύλων ασβεστίου),
- αν είχατε οποτεδήποτε εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες παθήσεις οι οποίες σχετίζονται με τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου,
- αν έχετε προβλήματα με το συκώτι σας,
- αν έχετε λοίμωξη,
- αν έχετε χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων),
- αν κάνατε πρόσφατα ή σχεδιάζετε να κάνετε εμβόλιο,
- αν είχατε οποτεδήποτε προβλήματα με την όρασή σας ή άλλα συμπτώματα συγκέντρωσης υγρού στο πίσω μέρος του ματιού,
- αν έχετε φλεγμονή στο μάτι,
- αν έχετε διαβήτη (ο οποίος μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με τα μάτια σας),
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αν έχετε σοβαρή πνευμονοπάθεια, όπως πνευμονική ίνωση (πνευμονική βλάβη με ουλοποίηση και πάχυνση του ιστού), άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (έναν τύπο πνευμονικής νόσου που χαρακτηρίζεται από μόνιμη βλάβη στους πνευμονικούς ιστούς).

Αργός καρδιακός ρυθμός και ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Velsipity, ο γιατρός σας θα ελέγξει την καρδιά σας με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ, μια εξέταση της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς). Αυτό θα συμβεί επειδή το Velsipity μπορεί να προκαλέσει παροδική μείωση του καρδιακού ρυθμού και άλλες διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά την έναρξη της θεραπείας. Όταν συμβαίνει αυτό, μπορεί να αισθάνεστε ζαλάδα ή κούραση ή να έχετε συνειδητή αντίληψη των καρδιακών παλμών σας ή να πέφτει η αρτηριακή σας πίεση. Εάν αυτές οι επιδράσεις είναι σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό σας, διότι μπορεί να χρειάζεστε αμέσως θεραπεία. Εάν ξαναρχίσετε τη θεραπεία μετά από διακοπή για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, ο γιατρός σας μπορεί να επανελέγξει την καρδιά σας με ΗΚΓ.

Αν έχετε ορισμένες καρδιακές παθήσεις, ο γιατρός σας επίσης θα σας παρακολουθήσει τουλάχιστον για τις πρώτες 4 ώρες μετά την πρώτη σας δόση. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παραμείνετε στο νοσοκομείο ή στην κλινική για 4 ώρες και θα μετρά τους σφυγμούς και την αρτηριακή πίεσή σας κάθε μία ώρα μετά τη λήψη της πρώτης δόσης του Velsipity. Θα πρέπει να υποβληθείτε σε ΗΚΓ πριν από την πρώτη δόση Velsipity και μετά την 4ωρη περίοδο παρακολούθησης. Εάν μετά την 4ωρη περίοδο

έχετε πολύ αργό ή μειούμενο καρδιακό ρυθμό ή εάν το ΗΚΓ σας δείξει μη φυσιολογικές τιμές, μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθηθείτε για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έως ότου αυτά υποχωρήσουν.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Καθώς το Velsipity μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση, ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να ελέγχει τακτικά την αρτηριακή πίεσή σας.

Λοιμώξεις

Το Velsipity μειώνει τα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (ειδικότερα τον αριθμό των λεμφοκυττάρων). Τα λευκά αιμοσφαίρια καταπολεμούν τις λοιμώξεις. Ενώ παίρνετε το Velsipity (και για έως περίπου 2 εβδομάδες αφού σταματήσετε να το παίρνετε), μπορεί να έχετε μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσετε λοιμώξεις και οποιαδήποτε λοίμωξη έχετε ήδη μπορεί να επιδεινωθεί. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε λοίμωξη. Εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη, έχετε πυρετό, αισθάνεστε σαν να έχετε γρίπη, έχετε έρπητα ζωστήρα ή έχετε πονοκέφαλο που συνοδεύεται από άκαμπτο αυχένα, με ευαισθησία στο φως, ναυτία, εξάνθημα και/ή σύγχυση ή επιληπτικές κρίσεις (κρίσεις) (αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μηνιγγίτιδας ή/και εγκεφαλίτιδας που προκαλείται από μυκητιασική λοίμωξη ή ιογενή έρπητα), επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, διότι μπορεί να είναι σοβαρή και απειλητική για τη ζωή σας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά προϋούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (ΠΠΛ) με φάρμακα παρόμοια με το Velsipity. Η ΠΠΛ είναι μια σπάνια ιογενής λοίμωξη του εγκεφάλου η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπηρία ή θάνατο. Τα συμπτώματα της ΠΠΛ περιλαμβάνουν διαταραχή της όρασης, προοδευτική αδυναμία, αδεξιότητα και απώλεια μνήμης ή σύγχυση. Αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το ενδεχόμενο διενέργειας περαιτέρω εξετάσεων για την αξιολόγηση αυτής της κατάστασης και θα σταματήσει τη θεραπεία σας με Velsipity αν επιβεβαιωθεί ΠΠΛ.

Οίδημα ωχράς κηλίδας

Το Velsipity μπορεί να προκαλέσει ένα πρόβλημα στην όρασή σας το οποίο ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας (διόγκωση της ωχράς κηλίδας, του κεντρικού τμήματος του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του ματιού). Ο κίνδυνος ανάπτυξης οιδήματος της ωχράς κηλίδας είναι υψηλότερος αν έχετε διαβήτη, ραγοειδίτιδα (φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα, της στιβάδας κάτω από το λευκό του βολβού του ματιού) ή ορισμένα άλλα προβλήματα στα μάτια. Εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις παθήσεις, ο γιατρός σας θα ελέγξει την όρασή σας προτού αρχίσετε να παίρνετε το Velsipity και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν δεν έχετε αυτές τις παθήσεις, ο γιατρός σας θα ελέγξει την όρασή σας εντός 3–4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας, αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην όρασή σας ενόσω παίρνετε το Velsipity.

Καλέστε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρουσιάσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- θολή όραση ή σκιές στο κέντρο της όρασής σας,
- ένα τυφλό σημείο στο κέντρο της όρασής σας,
- ευαισθησία στο φως,
- ασυνήθιστα χρώματα στην όραση.

Καρκίνος

Το Velsipity αποδυναμώνει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ιδίως καρκίνου του δέρματος. Έχουν γίνει αναφορές για καρκίνους του δέρματος με φάρμακα παρόμοια με το Velsipity. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε δερματικά οζίδια (π.χ. γυαλιστερά περλέ οζίδια), κηλίδες ή ανοιχτές πληγές που δεν επουλώνονται εντός εβδομάδων. Τα συμπτώματα του καρκίνου του δέρματος μπορεί να περιλαμβάνουν μη φυσιολογική ανάπτυξη ή αλλοιώσεις του δερματικού ιστού (π.χ. ασυνήθιστες ελιές) με αλλαγή του χρώματος, του σχήματος ή του μεγέθους με την πάροδο του χρόνου. Καθώς υπάρχει κίνδυνος για καρκίνο του δέρματος, πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στο ηλιακό φως και την υπεριώδη (UV) ακτινοβολία, φορώντας προστατευτικά ρούχα και εφαρμόζοντας αντηλιακή κρέμα (με υψηλό δείκτη προστασίας) τακτικά.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο εγκέφαλος πρήζεται. Το σύνδρομο PRES συμπεριλαμβάνει πονοκέφαλο, αλλαγές στην όραση, μειωμένη αντίληψη, σύγχυση και επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς). Αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, μιλήστε άμεσα με τον γιατρό σας.

Εμβολιασμοί

Εάν πρέπει να κάνετε εμβόλιο, ζητήστε πρώτα τη συμβουλή του γιατρού σας. Τα εμβόλια μπορεί να μη λειτουργούν όσο καλά θα έπρεπε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Velsipity. Σας συμβουλεύουμε να βεβαιωθείτε ότι έχετε ολοκληρώσει τους εμβολιασμούς σας προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία. Τα λεγόμενα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς μπορεί να ενεργοποιήσουν τη λοίμωξη που υποτίθεται ότι προλαμβάνουν και, επομένως, θα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας, ή τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του Velsipity.

Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Το Velsipity μπορεί να επηρεάσει την ηπατική σας λειτουργία. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού των ματιών σας, ασυνήθιστα σκούρα ούρα (καφέ χρώματος), πόνο στη δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου σας (κουλιακή χώρα), κόπωση, αίσθημα λιγότερης πείνας από το συνηθισμένο ή ανεξήγητη ναυτία και έμετο.

Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα ζητήσει εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση της ηπατικής σας λειτουργίας.

Πνευμονικά προβλήματα

Το Velsipity μπορεί να επηρεάσει τη λειτουργία των πνευμόνων. Οι ασθενείς με σοβαρά πνευμονικά προβλήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Άλλες θεραπείες για την ελκώδη κολίτιδα

Ο γιατρός σας συνήθως θα σας συμβουλεύσει να διακόψετε άλλες θεραπείες για την ελκώδη κολίτιδα, με εξαίρεση τα κορτικοστεροειδή (όπως η κορτιζόνη) και τη μεσαλαζίνη. Μερικά φάρμακα για την ελκώδη κολίτιδα πιθανόν να χρησιμοποιούνται και για άλλες παθήσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε. Κατά τη μετάβαση από την προηγούμενη θεραπεία, λόγω του κινδύνου πρόσθετων ανοσοκατασταλτικών επιδράσεων, ο κίνδυνος λοίμωξης μπορεί να αυξηθεί για κάποιο χρονικό διάστημα. Μην παίρνετε άλλα ανοσοκατασταλτικά προϊόντα, εκτός εάν ο γιατρός σας σας πει να το κάνετε.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Αν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης, το Velsipity μπορεί να βλάψει το αγέννητο βρέφος. Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Velsipity, ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει τον κίνδυνο για εσάς και θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ εγκυμοσύνης, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς η οποία εξηγεί γιατί δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Velsipity. Εξηγεί επίσης τι πρέπει να κάνετε για να αποφύγετε την εγκυμοσύνη ενώ παίρνετε το Velsipity. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλέπε «Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός» στην παράγραφο 2).

Εάν ισχύει οτιδήποτε από αυτά για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Velsipity.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους κάτω των 16 ετών. Το Velsipity δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Velsipity

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό είναι απαραίτητο, διότι το Velsipity μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης μερικών άλλων φαρμάκων. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Velsipity.

Συγκεκριμένα, πριν πάρετε το Velsipity, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης (β-αναστολείς και αναστολείς διαύλων ασβεστίου), η χρήση αυτών των φαρμάκων θα μπορούσε να ενισχύσει την επίδραση του Velsipity στον ακανόνιστο καρδιακό παλμό.
- Φάρμακα για τον έλεγχο του καρδιακού ρυθμού (αντιαρρυθμικά) ή του καρδιακού παλμού.
- Φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, η χρήση αυτών των φαρμάκων με το Velsipity θα μπορούσε να αποδυναμώσει το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Εμβόλια: εάν χρειάζεται να κάνετε εμβόλιο, ενημερώστε τον γιατρό σας. Δεν θα πρέπει να παίρνετε το Velsipity για τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τον εμβολιασμό. Δεν θα πρέπει να πάρετε Velsipity για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό με εμβόλιο που περιέχει ζωντανό μικροοργανισμό.
- Η φλουκοναζόλη (μια αντιμυκητιασική θεραπεία) και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του Velsipity στο αίμα, κάτι που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών με το Velsipity. Συνιστάται να μην παίρνετε αυτή την ουσία ενόσω παίρνετε το Velsipity και ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει για αυτό το θέμα.
- Η ριφαμπικίνη, η ενζαλουταμίδα και ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του Velsipity στο αίμα, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά του. Συνιστάται να μην παίρνετε αυτά τα φάρμακα ενόσω παίρνετε το Velsipity και ο γιατρός σας θα συμβουλέψει για αυτό το θέμα.

Το Velsipity μπορεί να αυξήσει ελαφρώς τα επίπεδα των ορμονών που απελευθερώνονται από κάποια αντισυλληπτικά χάπια. Θα έχετε ακόμη προστασία από εγκυμοσύνη, αλλά οι πιθανότητες ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντισυλληπτικά χάπια μπορεί να είναι μεγαλύτερες. Εάν έχετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Κύηση, αντισύλληψη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εγκυμοσύνη και αντισύλληψη

Μη χρησιμοποιείτε το Velsipity κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αν προσπαθείτε να μείνετε έγκυος ή είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη. Αν το Velsipity χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, υπάρχει κίνδυνος βλάβης στο αγέννητο βρέφος. Αν είστε γυναίκα και υπάρχει δυνατότητα να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για αυτόν τον κίνδυνο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Velsipity και θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης για να επιβεβαιωθεί ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενώ παίρνετε το Velsipity και για τουλάχιστον 14 ημέρες αφού σταματήσετε να το παίρνετε. Ρωτήστε τον γιατρό σας για τις αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης.

Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα ασθενούς η οποία εξηγεί γιατί δεν πρέπει να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Velsipity.

Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Velsipity, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας πιθανόν θα σταματήσει τη θεραπεία (βλέπε «Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Velsipity» στην παράγραφο 3) και θα πραγματοποιηθούν προγεννητικοί έλεγχοι για την παρακολούθηση της υγείας του αγέννητου βρέφους.

Θηλασμός

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Velsipity. Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών για το βρέφος, καθώς το Velsipity μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Velsipity δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Παρόλα αυτά, μπορεί να αισθανθείτε ζάλη μετά τη λήψη του Velsipity. Σε τέτοια περίπτωση, δεν πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

Το Velsipity περιέχει ταρτραζίνη (E102)

Η χρωστική ουσία στο Velsipity περιέχει ταρτραζίνη (E102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το Velsipity περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Velsipity

Η λήψη του Velsipity θα ξεκινήσει υπό την επίβλεψη γιατρού, έμπειρου στη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς να παίρνετε το φάρμακο

- Η συνιστώμενη δόση του Velsipity είναι ένα δισκίο 2 mg, μία φορά ημερησίως.
- Για τις πρώτες 3 ημέρες να παίρνετε το Velsipity μαζί με φαγητό. Στη συνέχεια, μπορείτε να παίρνετε το Velsipity κάθε ημέρα με ή χωρίς φαγητό.
- Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο μαζί με νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να κόβονται, να συνθλίβονται ή να μασώνονται πριν από την κατάποση, καθώς μπορεί να αλλάξει η ποσότητα του φαρμάκου που εισέρχεται στον οργανισμό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Velsipity από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Velsipity από την κανονική, καλέστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως σε ένα νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Velsipity

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση του Velsipity, πάρτε την επόμενη δόση στην κανονική της ώρα. Μην διπλασιάσετε τη δόση.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Velsipity

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Velsipity και μην αλλάξετε τη δόση σας χωρίς πρώτα να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Αν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι η θεραπεία σας πρέπει να διακοπεί για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται μαζί με φαγητό για τις πρώτες 3 ημέρες αφού ξεκινήσετε και πάλι το Velsipity. Στη συνέχεια, μπορείτε να παίρνετε το Velsipity με ή χωρίς φαγητό.

Εάν ξαναρχίσετε το Velsipity μετά από διακοπή της θεραπείας σας για 7 ή περισσότερες συνεχόμενες ημέρες, η επίδραση στον καρδιακό ρυθμό που μπορεί να παρατηρηθεί κατά την πρώτη έναρξη της θεραπείας μπορεί να επανεμφανιστεί και μπορεί να χρειαστεί να παρακολουθηθείτε στο νοσοκομείο ή στην κλινική. Μην ξεκινήσετε και πάλι το Velsipity μετά από διακοπή του για περισσότερες από 7 ημέρες χωρίς να ζητήσετε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Το Velsipity θα παραμείνει στον οργανισμό σας για έως και 14 ημέρες αφού σταματήσετε να το παίρνετε. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκυττάρων) μπορεί επίσης να παραμείνει

χαμηλός για έως και περίπου 2 εβδομάδες και υπάρχει περίπτωση να εμφανιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4) κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες θα μπορούσαν να γίνουν σοβαρές:

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- βραδυκαρδία (αργός καρδιακός ρυθμός)
- υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- ουρολοίμωξη (λοίμωξη των τμημάτων του σώματος που συλλέγουν και αποβάλλουν τα ούρα)
- λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (λοίμωξη των κατώτερων αεραγωγών ή των πνευμόνων)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- κολποκοιλιακός αποκλεισμός (ένας τύπος διαταραχής του καρδιακού ρυθμού)
- οίδημα της ωχράς κηλίδας (διόγκωση της ωχράς κηλίδας, του κεντρικού τμήματος του αμφιβληστροειδούς στο πίσω μέρος του ματιού)

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λεμφοπενία (χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- υπερχολιστερολαιμία (υψηλά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα)
- πονοκέφαλος
- αίσθημα ζάλης
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις, που αποτελούν σημείο προβλημάτων με τη λειτουργία του ήπατός σας)
- ουδετεροπενία (χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων)
- ελάττωση της όρασης

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Velsipity

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη, στη συσκευασία κυψέλης και στο κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ζημιά στη συσκευασία ή σημάδια παραβίασης της συσκευασίας.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Velsipity

- Η δραστική ουσία είναι η ετρασιμόδη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει αργινινική ετρασιμόδη, ισοδύναμη με 2 mg ετρασιμόδης.
- Τα άλλα έκδοχα είναι τα εξής:

Πυρήνας δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο (E470b), μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο (τύπου A)

Επικάλυψη δισκίων

Λάκκα αργιλίου λαμπρού κυανού FCF (E133), λάκκα αργιλίου ινδοκαρμίνης (E132), λάκκα αργιλίου ταρτραζίνης (E102), πολυαιθυλενογλυκόλη 4000 (E1521), πολυβινυλαλκοόλη (E1203), τάλκης (E553b) και διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Εμφάνιση του Velsipity και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Velsipity 2 mg είναι ένα πράσινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαμέτρου περίπου 6 mm, με χαραγμένη την ένδειξη «ETR» στη μία πλευρά και την ένδειξη «2» στην άλλη πλευρά.

Μεγέθη συσκευασίας:

- Φιάλη με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Συσκευασίες κυψέλης με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- Συσκευασίες κυψέλης με 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστές

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

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.
Τηηλ.: +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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.