

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Velsipity 2 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg de etrasimod.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,0156 mg de colorante tartracina (E102).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido recubierto con película de color verde, redondo, de aproximadamente 6 mm de diámetro y grabado con “ETR” en una cara y ”2” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Velsipity está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Posología

La dosis recomendada es de 2 mg de etrasimod una vez al día.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis, la dosis prescrita se debe tomar a la siguiente hora programada; la siguiente dosis no se debe duplicar.

Interrupción de la administración

Si se interrumpe el tratamiento durante 7 o más días consecutivos, se recomienda reanudarlo junto con alimentos en las primeras 3 dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Etrasimod debe ser utilizado con precaución en pacientes mayores de 65 años dados los datos limitados disponibles y la posibilidad de un mayor riesgo de reacciones adversas en esta población.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Etrasimod no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de etrasimod en niños y adolescentes menores de 16 años. No se dispone de datos.

Dados los datos limitados en adolescentes a partir de 16 años, etrasimod se debe utilizar con precaución especialmente cuando el peso corporal sea inferior a 40 kg debido al potencial aumento de la exposición (ver sección 5.2).

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda administrar etrasimod con alimentos durante los primeros 3 días para atenuar los posibles efectos transitorios de disminución de la frecuencia cardíaca relacionados con el inicio del tratamiento (ver sección 4.4). A partir de entonces, etrasimod se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir, triturar ni masticar, ya que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Estado de inmunodeficiencia (ver sección 4.4).
- Pacientes que en los últimos 6 meses han presentado infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).
- Pacientes con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, síndrome de disfunción sinusal, o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Infecciones activas graves, infecciones activas crónicas como hepatitis o tuberculosis (ver sección 4.4).
- Neoplasias malignas activas.
- Insuficiencia hepática grave.
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver las secciones 4.4 y 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular

Inicio del tratamiento con etrasimod

Antes de iniciar el tratamiento con etrasimod, se debe realizar un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes para determinar la presencia de afecciones cardíacas preexistentes. En pacientes con ciertas enfermedades preexistentes, se recomienda la monitorización de la primera dosis (ver más abajo). Al reiniciar el tratamiento tras una interrupción de 7 o más días consecutivos, se puede considerar repetir el ECG inicial y/o la monitorización según los resultados de la primera evaluación, cambios en las características del paciente y la duración de la interrupción.

El inicio del tratamiento con etrasimod puede producir una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción AV (ver las secciones 4.8 y 5.1).

Se debe tener precaución cuando se inicia etrasimod en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueante debido al potencial efecto aditivo en la disminución de la frecuencia cardíaca. Se debe tener una precaución similar si los pacientes reciben antagonistas del calcio, medicamentos que prolongan el intervalo QT y medicamentos antiarrítmicos de clase Ia y clase III (ver sección 4.5), ya que la administración concomitante de estos medicamentos con etrasimod puede dar lugar a efectos aditivos.

Dependiendo de la frecuencia cardíaca en reposo antes del inicio del tratamiento con etrasimod, puede ser necesario interrumpir temporalmente el tratamiento con betabloqueantes antes de empezar la administración de etrasimod (ver también la siguiente sección y la sección 4.5). Si se considera necesaria la interrupción del tratamiento, se puede reiniciar el tratamiento con un betabloqueante según el tiempo transcurrido hasta alcanzar la frecuencia cardíaca inicial. Se puede iniciar el tratamiento con betabloqueantes en pacientes que reciben dosis estables de etrasimod.

Se debe obtener asesoramiento de un cardiólogo antes de iniciar etrasimod en pacientes con las siguientes afecciones para determinar el beneficio/riesgo así como la estrategia de monitorización más adecuada:

- prolongación significativa del intervalo QT ($QTcF \geq 450$ ms en hombres, ≥ 470 ms en mujeres);
- arritmias que requieran tratamiento con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III;
- cardiopatía isquémica inestable, antecedentes de parada cardíaca, enfermedad cerebrovascular (que se presenta más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) o hipertensión no controlada;
- antecedentes de bradicardia sintomática, síncope cardíaco recurrente o apnea del sueño grave no tratada.

Monitorización tras la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Debido al riesgo de una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca al iniciar el tratamiento con etrasimod, se recomienda monitorizar durante 4 horas tras la primera dosis a los pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo < 50 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo Mobitz I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (ver sección 4.3).

Es necesario monitorizar a los pacientes con controles del pulso y de la tensión arterial cada hora durante ese periodo de 4 horas. Se recomienda realizar un ECG antes y al final del periodo de 4 horas.

Se recomienda una monitorización adicional en los pacientes si a las 4 horas siguientes a la dosis presentan:

- una frecuencia cardíaca inferior a 45 lpm;
- una frecuencia cardíaca que alcanza el valor más bajo tras la administración, lo que sugiere que aún no ha alcanzado la disminución máxima;
- indicios de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición en el ECG;
- un intervalo $QTc \geq 500$ ms.

En estos casos, se debe iniciar un tratamiento adecuado y continuar la observación hasta que los síntomas/signos hayan desaparecido. Si se necesita tratamiento médico, se debe continuar la monitorización hasta el día siguiente, y se debe repetir el período de monitorización de 4 horas tras la segunda dosis de etrasimod.

Infecciones

Riesgo de infecciones

Etrasimod produce una reducción media del recuento de linfocitos en sangre periférica que oscila entre el 43 % y el 55 % de los valores iniciales a lo largo de 52 semanas por la retención reversible de linfocitos en los tejidos linfoides (ver sección 5.1). Por tanto, etrasimod puede aumentar la susceptibilidad a infecciones (ver sección 4.8).

Antes de iniciar el tratamiento, se debe obtener un hemograma completo reciente, incluido un recuento de linfocitos (es decir, en los últimos 6 meses o tras la interrupción del tratamiento previo para la CU).

También se recomiendan evaluaciones periódicas del hemograma completo durante el tratamiento. Si se confirma un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$, se debe interrumpir el tratamiento con etrasimod hasta alcanzar un valor $> 0,5 \times 10^9/l$, momento en el cual se podrá considerar el reinicio del tratamiento con etrasimod (ver sección 4.2).

El inicio del tratamiento con etrasimod en pacientes con cualquier infección activa se debe retrasar hasta que se resuelva la infección (ver sección 4.3).

Se debe indicar a los pacientes que comuniquen inmediatamente a su médico cualquier síntoma de infección. Se deben emplear estrategias diagnósticas y terapéuticas efectivas en pacientes que presenten síntomas de infección durante el tratamiento.

Si un paciente contrae una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con etrasimod.

Dado que los efectos farmacodinámicos residuales, como los efectos que provocan la reducción del recuento de linfocitos en sangre periférica, pueden persistir hasta 2 semanas después de la interrupción de etrasimod, se debe mantener el control de la infección durante todo este periodo (ver sección 5.1).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

La LMP es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus John Cunningham (VJC) que suele aparecer en pacientes inmunodeprimidos y que puede provocar la muerte o una discapacidad grave. Los síntomas típicos asociados a la LMP son diversos, progresan a lo largo de días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza en las extremidades, alteraciones de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que dan lugar a confusión y cambios de personalidad.

Se han notificado casos de LMP en pacientes con esclerosis múltiple tratados con moduladores de los receptores de la esfingosina 1-fosfato (S1P) y se han asociado a ciertos factores de riesgo (p. ej., pacientes inmunodeprimidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los hallazgos neurológicos sin causa aparente que puedan ser indicativos de LMP. Si se sospecha LMP, se debe suspender el tratamiento con etrasimod hasta que la LMP se haya excluido mediante una evaluación diagnóstica adecuada.

Si se confirma la LMP, se debe suspender el tratamiento con etrasimod.

Tratamiento previo y concomitante con medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides

En los estudios clínicos, los pacientes que recibieron etrasimod no debían recibir tratamiento

concomitante con medicamentos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides utilizados para el tratamiento de la CU. En los estudios clínicos, se permitió el uso concomitante de corticoesteroides; sin embargo, los datos a largo plazo del uso concomitante de etrasimod y corticoesteroides son limitados (ver sección 5.1).

Se debe tener precaución al administrar concomitantemente etrasimod y tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticoesteroides) a los pacientes debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante dicho tratamiento (ver sección 4.5).

Cuando se cambie de tratamientos inmunosupresores a etrasimod, se debe tener en cuenta la duración de los efectos y el mecanismo de acción para evitar efectos aditivos no deseados sobre el sistema inmunitario. Puede ser necesario aplicar un periodo de lavado adecuado.

Vacunas

No se dispone de datos clínicos sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas en pacientes que reciben etrasimod. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con etrasimod. Si es necesario vacunar con vacunas de virus vivos atenuados, se deben administrar al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con etrasimod. Se debe evitar el uso de vacunas de virus vivos atenuados durante el tratamiento con etrasimod y durante al menos las 2 semanas siguientes tras su finalización (ver sección 5.1).

Se recomienda actualizar las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con etrasimod.

Lesiones hepáticas

Se puede producir un aumento de las aminotransferasas en pacientes que reciben etrasimod (ver sección 4.8). Se debe disponer de valores recientes de transaminasas y bilirrubina (es decir, en los últimos 6 meses) antes de iniciar el tratamiento con etrasimod.

En ausencia de síntomas clínicos, se deben controlar los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 de tratamiento y, a partir de entonces, periódicamente.

Los pacientes que presenten síntomas indicativos de disfunción hepática, como náuseas sin causa aparente, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura, se deben someter a un control de enzimas hepáticas. Etrasimod se debe suspender si se confirma una lesión hepática importante [p. ej., si la alanina-aminotransferasa (ALT) supera 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y la bilirrubina total supera 2 veces el LSN].

La reanudación del tratamiento dependerá de si se determina otra causa que justifique el daño hepático y de los beneficios de reanudar el tratamiento con etrasimod para el paciente frente a los riesgos de reaparición de la disfunción hepática. Aunque no hay datos que establezcan que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan mayor riesgo de presentar valores elevados en las pruebas de función hepática al recibir etrasimod, se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática significativa.

Tensión arterial aumentada

En los estudios clínicos, se notificó hipertensión con mayor frecuencia en los pacientes tratados con etrasimod que en los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). La tensión arterial se debe monitorizar durante el tratamiento con etrasimod y manejar de forma adecuada.

Mujeres en edad fértil

Según los estudios en animales, etrasimod puede causar daño fetal (ver las secciones 4.6 y 5.3). Debido al riesgo para el feto, etrasimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz (ver las secciones 4.3 y 4.6). Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres en edad fértil deben ser informadas de este riesgo para el feto, deben disponer de un resultado negativo en la prueba del embarazo, y deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos 14 días después de la interrupción del mismo (ver sección 4.6).

Edema macular

Los moduladores de los receptores S1P, incluido etrasimod, se han asociado a un mayor riesgo de edema macular. Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales en un 0,3 % de los pacientes tratados con Velsipity.

Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y/o enfermedad retiniana preexistente o concomitante presentan un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con etrasimod (ver sección 4.8). Se recomienda que estos pacientes se sometan a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento con etrasimod y evaluaciones de seguimiento durante el tratamiento.

Para los pacientes que no presenten los factores de riesgo anteriores, se recomienda una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula, en los 3-4 meses posteriores al inicio del tratamiento con etrasimod (los casos notificados con etrasimod ocurrieron en este periodo de tiempo) y en cualquier momento si se produce un cambio en la visión mientras reciben etrasimod.

Se debe evaluar a los pacientes que presenten síntomas visuales de edema macular y, si se confirma, se debe suspender el tratamiento con etrasimod. La decisión de si se debe reiniciar el tratamiento con etrasimod tras la resolución del edema macular debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos para cada paciente.

Neoplasias malignas

Se han notificado casos de neoplasias malignas (incluidas neoplasias malignas cutáneas) en pacientes tratados con moduladores de los receptores de S1P. Si se observa una lesión cutánea sospechosa, se debe evaluar inmediatamente.

Dado que existe un posible riesgo de neoplasias malignas cutáneas, se debe advertir a los pacientes tratados con etrasimod que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UVB o fotoquimioterapia PUVA.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado casos raros de SEPR en pacientes que recibían moduladores de los receptores de S1P. Si un paciente tratado con etrasimod presenta algún síntoma o signo neurológico o psiquiátrico (p. ej., déficit cognitivo, cambios en el comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma o signo neurológico cortical), algún síntoma o signo que indique un aumento de la presión intracraneal o un deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato una exploración física y neurológica completa y debe considerar la posibilidad de realizar una resonancia magnética. Los síntomas del SEPR suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar a ictus isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede provocar secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha SEPR, se debe suspender el tratamiento con etrasimod.

Interacción con otros medicamentos, polimorfismo de CYP2C9

Etrasimod no se debe administrar de forma concomitante con un medicamento o una combinación de medicamentos que sean inhibidores de moderados a potentes de dos o más de las siguientes enzimas

CYP (CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) debido al riesgo de una mayor exposición a etrasimod (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de etrasimod cuando se administra de forma concomitante con un medicamento o una combinación de medicamentos que son inductores de moderados a potentes de dos o más de las siguientes enzimas CYP (CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) debido al riesgo de una menor exposición a etrasimod (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso de etrasimod a pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos de CYP2C9 (< 5 % de la población) y que reciben medicamentos que son inhibidores moderados o potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 debido al riesgo de una mayor exposición a etrasimod (ver sección 4.5).

Efectos respiratorios

Se observaron disminuciones del volumen espiratorio forzado absoluto en el primer segundo (VEF₁) y de la capacidad vital forzada (CVF) en pacientes tratados con moduladores de los receptores de S1P, incluido etrasimod. Etrasimod se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias graves (p. ej., fibrosis pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Excipientes

Tartracina

Este medicamento contiene tartracina (E102) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 sobre etrasimod

La administración concomitante de etrasimod con fluconazol (inhibidor moderado de CYP2C9 y CYP3A4) en el estado estacionario aumentó la exposición (AUC) de etrasimod en un 84 %. La administración concomitante de etrasimod con un medicamento o combinación de medicamentos que son inhibidores de moderados a potentes de dos o más de las siguientes enzimas CYP (CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) (por ejemplo, fluconazol) aumenta la exposición de etrasimod y no se recomienda (ver sección 4.4).

Efecto de los inductores de CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4 sobre etrasimod

La administración concomitante de etrasimod con rifampicina (inductor potente de CYP3A4, moderado de CYP2C8 y CYP2C9) disminuyó la exposición (AUC) de etrasimod en un 49 %. La administración concomitante de etrasimod con un medicamento o combinación de medicamentos que son inductores de moderados a potentes de dos o más de las siguientes enzimas CYP (CYP2C8, CYP2C9 y CYP3A4) (p. ej., rifampicina, enzalutamida) disminuye la exposición de etrasimod y no se recomienda (ver sección 4.4).

Efecto del polimorfismo de CYP2C9

Debido al potencial de aumento de la exposición de etrasimod, no se recomienda la administración concomitante de etrasimod en pacientes que se sabe o se sospecha que son metabolizadores lentos de CYP2C9 (< 5 % de la población) y que reciben medicamentos que son inhibidores moderados o potentes de CYP2C8 y/o CYP3A4 (ver sección 4.4).

Betabloqueantes y antagonistas del calcio

No se ha estudiado el inicio de tratamiento con un betabloqueante con el tratamiento estable de etrasimod.

No se ha estudiado el efecto de la administración concomitante de etrasimod y un antagonista del calcio.

Se recomienda tener precaución en pacientes que reciben medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular debido a los posibles efectos aditivos en la reducción de la frecuencia cardíaca (ver sección 4.4).

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca

Etrasimod no se ha estudiado en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina, procainamida) y de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol) se han asociado a casos de *torsade de pointes* en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con etrasimod en pacientes con medicamentos antiarrítmicos de clase Ia o clase III, se debe solicitar el asesoramiento de un cardiólogo (ver sección 4.4).

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, si se considera iniciar el tratamiento con etrasimod en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT, se debe solicitar el asesoramiento de un cardiólogo (ver sección 4.4).

Tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides

Etrasimod no se ha estudiado en combinación con tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores no corticoesteroides. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante dicho tratamiento y en las semanas siguientes a la administración (ver sección 4.4).

Vacunación

Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante y hasta 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con etrasimod. El uso de vacunas de virus vivos atenuados puede conllevar un riesgo de infección, por lo que se debe evitar durante el tratamiento con etrasimod y durante al menos las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con etrasimod (ver sección 4.4).

Anticonceptivos orales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética y la farmacodinámica de un anticonceptivo oral que contiene 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel cuando se administra concomitantemente con etrasimod. La administración concomitante de etrasimod con un anticonceptivo oral que contiene etinilestradiol y levonorgestrel aumenta los valores del AUC de etinilestradiol y levonorgestrel en aproximadamente un 24 % y 32 %, respectivamente.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

Velsipity está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (ver sección 4.3). Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe disponer de un resultado negativo en la prueba del embarazo y se debe proporcionar asesoramiento sobre el riesgo grave para el feto. Debido al tiempo que tarda en eliminarse el medicamento etrasimod del organismo tras la interrupción del tratamiento, el posible riesgo para el feto puede persistir, por lo que las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con etrasimod y durante los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

También se incluyen medidas específicas en la lista de comprobación para profesionales sanitarios. Estas medidas se deben aplicar antes de prescribir etrasimod a las pacientes y durante el tratamiento.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de etrasimod en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La experiencia clínica con otro modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato indicó un riesgo 2 veces mayor de malformaciones congénitas graves cuando se administra durante el embarazo en comparación con la tasa observada en la población general. Según la experiencia en humanos, etrasimod puede causar malformaciones congénitas cuando se administra durante el primer trimestre de embarazo. Los limitados datos disponibles en humanos de etrasimod también sugieren un mayor riesgo de resultados anormales en el embarazo. En consecuencia, Velsipity está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Etrasimod se debe interrumpir al menos 14 días antes de planificar un embarazo (ver sección 4.4). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, etrasimod se debe suspender inmediatamente. Se debe proporcionar asesoramiento médico sobre el riesgo de efectos perjudiciales para el feto asociados al tratamiento y se deben realizar exploraciones de seguimiento.

Lactancia

Se desconoce si etrasimod se excreta en la leche materna. Un estudio en ratas lactantes ha indicado que etrasimod se excreta en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Etrasimod no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de etrasimod sobre la fertilidad humana. En los estudios realizados en animales no se han observado efectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de etrasimod sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Sin embargo, los pacientes que presenten mareos después de tomar etrasimod deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas hasta que los mareos desaparezcan (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son linfopenia (11 %) y cefalea (7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con etrasimod se enumeran a continuación de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) y la frecuencia. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas (SOC)	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Infección urinaria ^a , infección del tracto respiratorio inferior ^b	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfopenia ^c	Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia ^d	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo	
Trastornos oculares		Alteración visual	Edema macular
Trastornos cardíacos		Bradicardia ^e	Bloqueo auriculoventricular ^f
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas	

^a Infección urinaria incluye infección urinaria y cistitis.

^b Infección del tracto respiratorio inferior incluye bronquitis y neumonía.

^c Linfopenia incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos y disminución del porcentaje de linfocitos.

^d Hipercolesterolemia incluye hipercolesterolemia y aumento del colesterol en sangre.

^e Bradicardia incluye bradicardia y bradicardia sinusal. Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” a continuación.

^f Bloqueo auriculoventricular incluye de primer o segundo grado tipo Mobitz I. Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas” a continuación.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Bradiarritmia

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, se notificó bradicardia como reacción adversa el día del inicio del tratamiento en el 1,5 % de los pacientes tratados con etrasimod. El día 2, se notificó bradicardia como reacción adversa en el 0,4 % de los pacientes tratados con etrasimod. La bradicardia se notificó con mayor frecuencia en la monitorización del ECG (ver sección 5.1).

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, el día del inicio del tratamiento se notificaron episodios de bloqueos AV de primer o segundo grado tipo Mobitz I como reacción adversa en el 0,6 % de los

pacientes tratados con etrasimod. Los episodios de bloqueo AV fueron en su mayoría transitorios y asintomáticos. La prolongación del intervalo PR se notificó con mayor frecuencia en la monitorización del ECG (ver sección 5.1).

Infecciones

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, la tasa global de infecciones y la tasa de infecciones graves en los pacientes tratados con etrasimod fueron comparables a las de los pacientes que recibieron placebo (18,8 % frente a 17,7 % y 0,6 % frente a 1,9 %, respectivamente). Etrasimod incrementa el riesgo de infecciones del tracto urinario y de infecciones del tracto respiratorio inferior (ver tabla 1).

Disminución del recuento de linfocitos y del recuento de neutrófilos en sangre

Etrasimod bloquea de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, disminuyendo el número de linfocitos en sangre periférica (ver sección 5.1). La proporción de pacientes tratados con etrasimod que presentaron recuentos de linfocitos inferiores a $0,2 \times 10^9/l$ fue del 3,5 % en ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12. Estos acontecimientos no dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Etrasimod produjo una disminución reversible en el recuento de neutrófilos; la proporción de pacientes tratados con etrasimod que experimentaron recuentos de neutrófilos inferiores a $0,5 \times 10^9/l$ fue del 0,2 % en ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12. Estos eventos no condujeron a la interrupción del tratamiento.

Enzimas hepáticas elevadas

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, se produjeron elevaciones de ALT hasta 5 veces y 3 veces el LSN o más en el 0,9 % y el 4,0 % de los pacientes tratados con etrasimod, respectivamente.

La mayoría (75 %) de los pacientes con ALT superior a 3 veces el LSN continuaron el tratamiento con etrasimod y los valores volvieron a ser inferiores a 3 veces el LSN durante el tratamiento.

En general, el porcentaje de interrupción debido a elevaciones de las enzimas hepáticas fue del 0,4 % en los pacientes tratados con etrasimod.

Las enzimas hepáticas elevadas incluyen gamma glutamiltransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzima hepática aumentada, función hepática anormal, trastorno hepático, prueba de función hepática anormal y transaminasas elevadas (ver tabla 1).

Tensión arterial aumentada

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, los pacientes tratados con etrasimod presentaron un aumento promedio de aproximadamente 1 a 4 mmHg en la tensión arterial sistólica y de aproximadamente 1 a 2 mmHg en la tensión arterial diastólica. El aumento se detectó por primera vez a las 2 semanas de tratamiento y se mantuvo dentro del intervalo promedio especificado en los aumentos de la tensión arterial durante todo el tratamiento. Se notificó hipertensión como reacción adversa en el 2,1 % de los pacientes tratados con etrasimod. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

Edema macular

En ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, se notificó edema macular en el 0,4 % de los pacientes tratados con etrasimod.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En pacientes con sobredosis de etrasimod, se deben vigilar los signos y síntomas de bradicardia, lo que puede incluir la supervisión durante la noche. Se deben realizar mediciones periódicas de la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y ECG. No se dispone de un antídoto específico para etrasimod. La disminución de la frecuencia cardíaca inducida por etrasimod puede revertirse con atropina parenteral.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, moduladores de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P), etrasimod, código ATC: L04AE05.

Mecanismo de acción

Etrasimod es un modulador de los receptores de esfingosina 1-fosfato (S1P) que se une a los receptores S1P₁, 4 y 5 (S1P_{1,4,5}) y es un agonista equilibrado de la proteína G y la beta-arrestina en S1P₁. Etrasimod tiene actividad mínima sobre S1P₃ y ninguna actividad sobre S1P₂. Etrasimod bloquea de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica y disminuyendo así el número de linfocitos activados en el tejido.

Se desconoce el mecanismo por el que etrasimod ejerce efectos terapéuticos en la CU, pero puede implicar la reducción de la migración de los linfocitos a los focos de inflamación. La disminución de linfocitos en la circulación periférica inducida por etrasimod tiene efectos diferenciales en las subpoblaciones de leucocitos, con una mayor disminución de las células implicadas en la respuesta inmunitaria adaptativa, que se sabe que intervienen en la patología de la CU. Etrasimod tiene una influencia mínima en las células implicadas en la respuesta inmunitaria innata, que contribuyen a la inmunovigilancia.

Efectos farmacodinámicos

Frecuencia y ritmo cardíacos

Etrasimod puede provocar una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y de la conducción AV al inicio del tratamiento (ver las secciones 4.4 y 4.8). El día 1, en los pacientes con CU de ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12, el 33% tenía bradicardia (frecuencia cardíaca mínima por debajo de 60 lpm en las primeras 4 horas), o bradicardia significativa en el 2,5% (frecuencia cardíaca mínima por debajo de 50 lpm). Ningún paciente tuvo una frecuencia cardíaca < 40 lpm después de la primera dosis. La mayor disminución media de la frecuencia cardíaca se observó en la hora 2 o 3 después de la administración. El día 1, el cambio medio (DE) en el intervalo PR desde la administración previa hasta 4 horas después de la administración de etrasimod fue de 5,5 ms (18,84). Se registró una prolongación del intervalo PR > 200 ms en el ECG en el 5,1 % y una prolongación de mayor grado (> 230 ms) en el 1,8 % de los sujetos.

Disminución del recuento de linfocitos y del recuento de neutrófilos en sangre

En estudios clínicos controlados, los recuentos medios de linfocitos disminuyeron hasta aproximadamente el 50 % del valor inicial a las 2 semanas (recuento medio aproximado de linfocitos en sangre $0,9 \times 10^9/l$), lo que concuerda con el mecanismo de acción, y la disminución de los recuentos de linfocitos se mantuvo durante el tratamiento con etrasimod una vez al día. Se observó una reducción en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos controlados con etrasimod; los recuentos medios de neutrófilos estuvieron generalmente dentro del intervalo normal durante el tratamiento con etrasimod. Los recuentos de neutrófilos reducidos se mantuvieron con el tratamiento con etrasimod y fueron reversibles al suspender el tratamiento.

Disminuyeron los linfocitos B [CD19+] y los linfocitos T [CD3+] en sangre periférica, los subconjuntos de linfocitos T cooperadores [CD3+CD4+] y los linfocitos T citotóxicos [CD3+CD8+], mientras que no disminuyeron los linfocitos citolíticos naturales ni los monocitos. Los linfocitos T cooperadores fueron más sensibles a los efectos de etrasimod que los linfocitos T citotóxicos.

Tras la interrupción del tratamiento, los recuentos absolutos de linfocitos en sangre periférica recuperaron su nivel normal en el 90 % de los pacientes en el plazo de 1 a 2 semanas según un modelo farmacocinético/farmacodinámico poblacional.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de etrasimod se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ELEVATE UC 52 y ELEVATE UC 12) en pacientes de 16 a 80 años con colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Ambos estudios incluyeron a pacientes que presentaban una respuesta inadecuada, falta de respuesta o intolerancia a una o más de las siguientes opciones de tratamiento: aminosalicilatos orales, corticoesteroides, tiopurinas, inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o un fármaco biológico (p. ej., anti-TNF, anti-integrina, anti-IL12/23). Los pacientes incluidos tenían CU confirmada por endoscopia e histopatología con una extensión de la enfermedad ≥ 10 cm desde el borde anal. Los pacientes con proctitis aislada también se incluyeron en el estudio siempre que cumplieran todos los demás criterios de inclusión.

Los pacientes incluidos tenían un índice de Mayo modificado (mMS, por sus siglas en inglés) de 4 a 9 con una puntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1 . La evaluación principal se basó en la población con un mMS de 5 a 9. Los pacientes incluidos en los dos estudios tenían una media de edad de 40 años, con 3 (0,4 %) pacientes menores de 18 años y 45 (6 %) pacientes de 65 años o más; el 57 % eran hombres, el 82 % eran blancos y el 13 % asiáticos.

Los pacientes de estos estudios podían haber recibido los siguientes tratamientos concomitantes de la CU: dosis diarias estables de aminosalicilatos orales y/o corticoesteroides orales (≤ 20 mg de prednisona, ≤ 9 mg de budesonida o un corticoesteroide equivalente). No se permitió el tratamiento concomitante con inmunomoduladores, fármacos biológicos, 5-ASA por vía rectal o corticoesteroides rectales.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 fue un estudio de tratamiento continuo, con un total de 433 pacientes aleatorizados para recibir etrasimod 2 mg o placebo en una proporción 2:1 administrados por vía oral una vez al día. Los pacientes siguieron recibiendo el tratamiento asignado mientras duró el estudio.

Al inicio del estudio, los pacientes incluidos tenían una mediana de mMS de 7, el 8 % de los pacientes incluidos presentaban proctitis aislada. El 30 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a fármacos biológicos/inhibidores del JAK; el 14 % de los pacientes habían estado expuestos a más de 1 fármaco biológico/inhibidor del JAK y el 11 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a anti-integrinas. Al inicio, el 77 % de los pacientes recibían aminosalicilatos orales y el 31 % corticoesteroides orales.

Las variables de eficacia co-primarias fueron la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 12 y en la semana 52, definiéndose la remisión clínica como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad). Las variables secundarias incluyeron la proporción de pacientes que lograron la mejoría endoscópica, la remisión sintomática, la curación mucosa, la respuesta clínica, la remisión clínica sin corticoesteroides y la remisión clínica mantenida. El análisis principal se

realizó en la semana 12 y en la semana 52 en pacientes con enfermedad activa de moderada a grave, definida como un mMS de 5 a 9 (ver tabla 2).

De los 433 pacientes aleatorizados, el 91,7 % y el 86,1 % de los pacientes completaron la semana 12 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente. A partir de la semana 12, los pacientes que no hubieran mejorado con respecto al valor inicial o que cumplieran con los criterios de empeoramiento de la enfermedad pudieron suspender el tratamiento según el criterio del investigador y continuar en el estudio de extensión abierto. En este estudio de tratamiento continuo, el 55,7 % y el 31,9 % de los pacientes completaron el tratamiento en la semana 52 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente.

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica, la mejoría endoscópica, la remisión sintomática y la curación mucosa en la semana 12 y en la semana 52, mientras que la remisión clínica sin corticoesteroides y la remisión clínica mantenida se alcanzaron en la semana 52, en comparación con el placebo (ver tabla 2).

Tabla 2: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 12 y en la semana 52 en ELEVATE UC 52

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Diferencia de tratamiento (IC del 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Variables de eficacia en la semana 12					
Remisión clínica ^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %; 27 %) ^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	9/93	10 %	60/194	31 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42	2 %	14/80	18 %	
Mejoría endoscópica ^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %; 29 %) ^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	17/93	18 %	76/194	39 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42	5 %	20/80	25 %	
Remisión sintomática ^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %; 34 %) ^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	22/93	24 %	101/194	52 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/42	17 %	25/80	31 %	
Curación mucosa ^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %; 23 %) ^l

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)ª
	n	%	n	%	
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/93	7 %	47/194	24 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	0/42	0 %	11/80	14 %	
Respuesta clínica^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %; 38 %)ª
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	35/93	38 %	132/194	68 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	11/42	26 %	39/80	49 %	
Variables de eficacia en la semana 52					
Remisión clínica^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)ª
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Mejoría endoscópica^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %; 34 %)ª
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42	5 %	24/80	30 %	
Remisión sintomática^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)ª
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Curación mucosa^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %; 25 %)ª
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	10/93	11 %	55/194	28 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Diferencia de tratamiento (IC del 95 %) ^a
	n	%	n	%	
JAK					
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42	2 %	18/80	23 %	
Respuesta clínica^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	25/93	27 %	103/194	53 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42	14 %	29/80	36 %	
Remisión clínica mantenida^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %; 21 %)^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/93	2 %	41/194	21 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/42	2 %	8/80	10 %	
Remisión clínica sin corticoesteroides^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %; 32 %)^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Remisión clínica sin corticoesteroides entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicioⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %; 36 %)^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/26	8 %	22/59	37 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	1/14	7 %	5/28	18 %	
Remisión sintomática sin corticoesteroides^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %; 34 %)^l
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	

	Placebo n = 135		Etrasimod 2 mg n = 274		Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)ª
	n	%	n	%	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Mejoría endoscópica sin corticoesteroides^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %; 34 %)¹
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/42	5 %	23/80	29 %	

ª Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK, uso de corticoesteroides al inicio y grupo de mMS al inicio).

^b La remisión clínica se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^c La mejoría endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^d La remisión sintomática se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^e La curación mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) con remisión histológica (puntuación del índice de Geboes $< 2,0$, que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f La respuesta clínica se definió como una disminución ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al inicio en el mMS, y una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio en la subpuntuación de sangrado rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 .

^g La remisión clínica mantenida se definió como la remisión clínica tanto en la semana 12 como en la semana 52.

^h La remisión clínica sin corticoesteroides se definió como la remisión clínica en la semana 52 sin recibir corticoesteroides durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

ⁱ La remisión clínica sin corticoesteroides entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicio se definió como la remisión clínica en la semana 52 sin recibir corticoesteroides durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52 entre los pacientes tratados con corticoesteroides al inicio.

^j La remisión sintomática sin corticoesteroides se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0 durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

^k La mejoría endoscópica sin corticoesteroides se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) durante al menos las 12 semanas inmediatamente anteriores a la semana 52.

^l $p < 0,001$.

Análisis complementario de un mMS de 4

Los resultados de eficacia en pacientes con un mMS de 4 (incluida una subpuntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1) fueron acordes con los del análisis principal.

Proctitis aislada

Una mayor proporción de pacientes con proctitis aislada al inicio del tratamiento con etrasimod en comparación con placebo alcanzó la remisión clínica en la semana 12 (46 % frente a 29 %) y en la semana 52 (42 % frente a 14 %).

Inicio temprano de la mejoría sintomática

En la semana 2 (primera visita del estudio), una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo alcanzó la remisión sintomática (16 % frente a 11 %). En la semana 4, una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo logró una remisión sintomática completa (11 % frente a 4 %) definida como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

Evaluación endoscópica e histológica

La normalización de la apariencia endoscópica de la mucosa (remisión endoscópica) se definió como una subpuntuación endoscópica de 0. Una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo alcanzó la remisión endoscópica en la semana 12 (15 % frente a 4 %), en la semana 52 (26 % frente a 6 %), y tanto en la semana 12 como en la 52 (11 % frente a 2 %).

La remisión endoscópica y la puntuación histológica de Geboes < 2,0 (que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o la lámina propia y ausencia de aumento de eosinófilos, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación) fueron alcanzadas por una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo en la semana 12 (11 % frente a 2 %) y en la semana 52 (18 % frente a 5 %).

Dolor abdominal y urgencia

En la semana 12, una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo presentaba ausencia de dolor abdominal (27 % frente a 13 %) y ausencia de urgencia (19 % frente a 7 %). En la semana 52, una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo presentaba ausencia de dolor abdominal (22 % frente a 7 %) y ausencia de urgencia (19 % frente a 8 %).

Cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ)

Los pacientes tratados con etrasimod, en comparación con los tratados con placebo, mostraron una mayor mejoría en la puntuación total del IBDQ con respecto al inicio. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 con respecto al inicio con etrasimod en comparación con placebo fueron de 42,8 y 27,4, respectivamente, y los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 52 con respecto al inicio con etrasimod en comparación con placebo fueron de 55,8 y 38,1, respectivamente.

ELEVATE UC 12

En ELEVATE UC 12, se aleatorizó a un total de 354 pacientes para recibir etrasimod 2 mg o placebo en una proporción de 2:1 administrado por vía oral una vez al día.

Al inicio del estudio, los pacientes incluidos tenían una mediana de mMS de 7, con un 5,6 % de los pacientes con un mMS de 4, un 67 % con un mMS de 5 a 7 (enfermedad activa moderada) y un 27,4 % con un mMS > 7 (enfermedad activa grave). El 8 % de los pacientes incluidos presentaban proctitis aislada. El 33 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a fármacos biológicos/inhibidores del JAK; el 18 % de los pacientes habían estado expuestos a más de 1 fármaco biológico/inhibidor del JAK y el 12 % de los pacientes habían estado expuestos previamente a anti-integrinas. Al inicio, el 83 % de los pacientes recibían aminosalicilatos orales y el 28 % corticoesteroides orales.

De los 354 pacientes aleatorizados, el 89,5 % y el 88,8 % de los pacientes completaron la semana 12 en el grupo de etrasimod y placebo, respectivamente.

La variable de eficacia primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en la semana 12. Las variables de eficacia secundarias incluyeron la proporción de pacientes que lograron la mejoría endoscópica, la remisión sintomática, la curación mucosa y la respuesta clínica en la semana 12. El análisis principal se realizó en la semana 12 en pacientes con enfermedad activa de moderada a grave, definida como mMS de 5 a 9 (ver la tabla 3).

Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con etrasimod alcanzó la remisión clínica, la mejoría endoscópica, la remisión sintomática y la curación mucosa en la semana 12 en comparación con el placebo (ver la tabla 3).

Tabla 3: Proporción de pacientes que cumplieron las variables de eficacia en la semana 12 en ELEVATE UC 12

Variables de eficacia	Placebo n = 112		Etrasimod 2 mg n = 222		Diferencia de tratamiento (IC del 95 %)ª
	n	%	n	%	
Remisión clínica^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %; 18 %)ḡ
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	12/74	16 %	41/148	28 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	5/38	13 %	14/74	19 %	
Mejoría endoscópica^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %; 21 %)ḡ
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	14/74	19 %	51/148	35 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	7/38	18 %	17/74	23 %	
Remisión sintomática^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %; 28 %)ḡ
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	23/74	31 %	73/148	49 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	10/38	26 %	31/74	42 %	
Curación mucosa^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %; 14 %)ḡ
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	8/74	11 %	28/148	19 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	2/38	5 %	8/74	11 %	
Respuesta clínica^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %; 32 %)ḡ
Sin exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	32/74	43 %	97/148	66 %	
Exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Diferencia de tratamiento (ajustada por factores de estratificación de exposición previa a fármacos biológicos/inhibidores del JAK, uso de corticoesteroides al inicio y grupo de mMS al inicio).

^b La remisión clínica se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio), una subpuntuación de sangrado rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^c La mejoría endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad).

^d La remisión sintomática se definió como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 (o 1 con una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio) y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

^e La curación mucosa se definió como una subpuntuación endoscópica ≤ 1 (excluida la friabilidad) con remisión histológica (puntuación del índice de Geboes $< 2,0$, que indica ausencia de neutrófilos en las criptas epiteliales o la lámina propia, ausencia de aumento de eosinófilos y ausencia de destrucción de criptas, erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

^f La respuesta clínica se definió como una disminución ≥ 2 puntos y ≥ 30 % con respecto al inicio en el mMS, y una disminución ≥ 1 punto con respecto al inicio en la subpuntuación de sangrado rectal o una subpuntuación absoluta de sangrado rectal ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Análisis complementario de un mMS de 4

Los resultados de eficacia en pacientes con un mMS de 4 (incluida una subpuntuación endoscópica ≥ 2 y una subpuntuación de sangrado rectal ≥ 1) fueron coherentes con los del análisis principal.

Proctitis aislada

Una mayor proporción de pacientes con proctitis aislada al inicio del tratamiento con etrasimod en comparación con placebo alcanzó la remisión clínica en la semana 12 (39 % frente a 8 %).

Inicio temprano de la mejoría sintomática

En la semana 4, una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo logró la remisión sintomática (28 % frente a 16 %) y la remisión sintomática completa (12 % frente a 4 %) definida como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 y una subpuntuación de sangrado rectal de 0.

Evaluación endoscópica e histológica

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa (remisión endoscópica) se definió como una subpuntuación endoscópica de 0. Una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo alcanzó la remisión endoscópica en la semana 12 (17 % frente a 8 %).

La remisión endoscópica y la puntuación histológica de Geboes $< 2,0$ (que indica ausencia de neutrófilos en las criptas o la lámina propia y ausencia de aumento de eosinófilos, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación) fueron alcanzadas por una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo en la semana 12 (10 % frente a 5 %).

Dolor abdominal y urgencia

En la semana 12, una mayor proporción de pacientes tratados con etrasimod en comparación con placebo presentaba ausencia de dolor abdominal (32 % frente a 18 %) y ausencia de urgencia (21 % frente a 12 %).

Cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ)

Los pacientes tratados con etrasimod, en comparación con los tratados con placebo, mostraron una mayor mejoría en la puntuación total del IBDQ con respecto al inicio. Los cambios en la puntuación total del IBDQ en la semana 12 desde el inicio con etrasimod en comparación con placebo fueron de 47,5 y 30,2, respectivamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con etrasimod en uno o más grupos de la población pediátrica en CU (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración oral de una dosis única de etrasimod, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis estudiado (0,1 mg a 5 mg). Tras la administración de dosis múltiples, la $C_{\text{máx}}$ media y el AUC aumentaron ligeramente más de manera proporcional a la dosis desde 0,7 mg a 2 mg. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 7 días de la administración de 2 mg una vez al día, con una $C_{\text{máx}}$ media de 113 ng/ml y un AUC_{tau} de 2 163 h*ng/ml. El coeficiente estimado de acumulación de etrasimod en estado estacionario oscila entre 2 y 3 veces. La farmacocinética de etrasimod es similar en sujetos sanos y en sujetos con CU.

Absorción

El tiempo ($t_{\text{máx}}$) para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) después de la administración oral de las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata de etrasimod es de aproximadamente 4 horas (intervalo de 2 a 8 horas). La absorción de etrasimod es amplia, según la alta permeabilidad y la observación de que se elimina relativamente poco etrasimod inalterado en las heces (11,2 % de la dosis radiactiva administrada).

Efectos de los alimentos

La ingesta de alimentos puede provocar un ligero retraso en la absorción (la mediana de la $T_{\text{máx}}$ aumentó en 2 horas). Los alimentos no tienen ningún efecto sobre las medidas de exposición a etrasimod ($C_{\text{máx}}$ y AUC); por lo tanto, etrasimod se puede administrar sin tener en cuenta las comidas.

Distribución

Etrasimod se distribuye en los tejidos corporales con un volumen de distribución oral medio (V_z/F) de 66 l. Etrasimod se une altamente a las proteínas plasmáticas humanas (97,9 %), principalmente a la albúmina, y se distribuye principalmente en la fracción plasmática de la sangre total, con una proporción sangre/plasma de 0,7.

Biotransformación

Etrasimod se metaboliza ampliamente a través de CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) y CYP3A4 (22 %), y en menor medida a través de CYP2C19 y CYP2J2. El principal componente circulante en plasma es etrasimod inalterado y los metabolitos principales M3 y M6. Etrasimod aporta la mayor parte de la farmacología de S1P (>90 %). Etrasimod se metaboliza ampliamente por oxidación, deshidrogenación y conjugación por UGT y sulfotransferasas.

Etrasimod no es un sustrato de los transportadores de gpP, PRCM, OATP1B1/3, OAT1/3 ni OCT1/2. Es poco probable que los medicamentos inhibidores de estos transportadores afecten a la farmacocinética de etrasimod.

Eliminación

Tras la administración oral, el aclaramiento oral aparente en estado estacionario (Cl/F) fue de aproximadamente 1 l/h. La semivida media de eliminación plasmática efectiva ($t_{1/2}$) de etrasimod es de aproximadamente 30 horas.

Excreción

Etrasimod se elimina principalmente por vía hepática, con una recuperación del 82 % de la dosis radiactiva total en las heces y del 4,89 % en la orina. Etrasimod inalterado solo se detectó en las heces, pero no en la orina.

Efecto de etrasimod sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* indican que, a la dosis recomendada de 2 mg una vez al día, es poco probable que etrasimod muestre un potencial de interacción clínicamente relevante para el CYP o los transportadores de membrana.

Farmacocinética en grupos específicos de pacientes

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal, ya que la $C_{\text{máx}}$ y el AUC fueron comparables entre aquellos con insuficiencia renal grave y aquellos con función renal normal (ver sección 4.2). El grupo de insuficiencia renal grave incluyó a 2 pacientes con $\text{eGFR} \leq 29$ ml/min (no en hemodiálisis) y 6 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que recibieron hemodiálisis antes de la administración de etrasimod. No se ha evaluado el impacto de la hemodiálisis realizada después de la administración de etrasimod.

Insuficiencia hepática

Etrasimod está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.2). Los parámetros AUC totales de etrasimod son un 13 %, 29 % y 57 % superiores en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal para la dosis única de 2 mg estudiada.

Pacientes de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales demostraron que la edad no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de etrasimod en los pacientes mayores de 65 años ($n = 40$ (3,7 %) de los pacientes tenían ≥ 65 años). No hay diferencias significativas en la farmacocinética en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

Peso corporal

La exposición sistémica de etrasimod 2 mg no se ve alterada por las diferencias de peso corporal en un grado clínicamente significativo en pacientes con un peso corporal ≥ 40 kg. En pacientes con un peso corporal inferior a 40 kg, se prevé un aumento de la exposición de aproximadamente 1,5 veces (ver sección 4.2).

Sexo, raza y etnia

El análisis farmacocinético poblacional demostró que el sexo, la raza o la etnia no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de etrasimod.

Población pediátrica

Un análisis de farmacocinética poblacional predijo exposiciones similares a etrasimod en pacientes adultos y adolescentes mayores (de 16 a < 18 años) con CU.

No se dispone de datos sobre la administración de etrasimod a pacientes pediátricos o adolescentes menores de 16 años.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para etrasimod en seres humanos con la siguiente excepción: se observaron cambios en las arterias ventriculares izquierdas

(hipertrofia/hiperplasia de la túnica media) en estudios de toxicidad a dosis repetidas de 3 y 9 meses en perros con exposiciones ≥ 24 veces la exposición a la dosis humana recomendada (DHR) según el AUC. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los seres humanos. Además, la exposición a los metabolitos humanos más abundantes (M3 y M6) se investigó únicamente en ratas. La relevancia para el ser humano es incierta.

Fertilidad y toxicidad para la reproducción

Etrasimod no afectó la fertilidad masculina ni femenina en ratas hasta la dosis más alta analizada, lo que representa un margen de exposición aproximado de 467 veces según las exposiciones sistémicas humanas a la DHR para los machos y 21 veces para las hembras.

La administración diaria de etrasimod a ratas y conejas preñadas durante la organogénesis produjo pérdidas posimplantacionales con el correspondiente menor número de fetos viables y malformaciones y variaciones fetales externas, viscerales y/o esqueléticas en ausencia de toxicidad materna. Se observaron malformaciones con la dosis más baja probada en ratas con un AUC en plasma materno aproximadamente 5 veces mayor que en seres humanos a la DHR. La exposición a la dosis sin efectos adversos (2 mg/kg/día) en las conejas fue aproximadamente 0,8 veces la de los seres humanos a la DRH de 2 mg/día.

Tras la administración oral diaria de etrasimod durante la gestación y la lactancia en ratas, se observó una disminución del peso medio de las crías, una menor viabilidad de las crías y una disminución de la fertilidad y el rendimiento reproductivo (disminución de las implantaciones y aumento de la pérdida preimplantacional) en las crías de la generación F1. La exposición plasmática (AUC) en las madres a la dosis más baja analizada fue equivalente (1,1 veces) a la de los seres humanos a la DRH. Se detectó etrasimod en el plasma de las crías de la generación F1, lo que indica una exposición a partir de la leche de la madre lactante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio (E470b)
Manitol (E421)
Celulosa microcristalina (E460i)
Almidón glicolato de sodio (tipo A)

Recubrimiento del comprimido

Laca de aluminio azul brillante FCF (E133)
Laca de aluminio índigo carmín (E132)
Laca de aluminio tartracina (E102)
Macrogol 4000 (E1521)
Poli(alcohol vinílico) (E1203)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) cerrado con tapón de polipropileno, desecante integrado directamente en el tapón. Envase de 30 comprimidos recubiertos con película.

Blíster de aluminio laminado a una película de poliamida orientada (OPA) y capa desecante integrada (HDPE/LDPE), con un soporte de aluminio/LDPE. Envase de 28 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 16/febrero/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Reino Unido

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de etrasimod en cada Estado miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato del programa informativo, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente.

El objetivo principal del programa es aumentar la concienciación sobre los importantes riesgos identificados y posibles del medicamento, concretamente en lo que respecta al edema macular, la bradicardia sintomática (incluidos los trastornos de la conducción), las infecciones oportunistas graves, las neoplasias malignas, la toxicidad embriofetal, las lesiones hepáticas graves y los acontecimientos neurológicos del SEPR o convulsión.

El TAC garantizará que en cada Estado miembro en el que se comercialice etrasimod, todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban tengan acceso o se les proporcione el siguiente paquete informativo:

- Lista de comprobación para profesionales sanitarios
- Guía para el paciente/cuidador
- Tarjeta de información para el paciente específica del embarazo.

Lista de comprobación para profesionales sanitarios

La lista de comprobación para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos clave:

Antes de la primera administración

Listas de pruebas y controles que se deben realizar antes de iniciar el tratamiento con etrasimod:

- Se debe obtener un electrocardiograma (ECG) de todos los pacientes para evaluar anomalías cardíacas preexistentes.
- Etrasimod no se debe utilizar en pacientes:
 - que en los últimos 6 meses padecieron infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la clasificación de la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés);
 - con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, síndrome de disfunción sinusal, o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- En pacientes con antecedentes de bradicardia sintomática y otras afecciones cardíacas preexistentes, se debe obtener asesoramiento de un cardiólogo antes del inicio del tratamiento para determinar el riesgo beneficio general y la estrategia de seguimiento más adecuada.
- Se debe tener precaución cuando se inicia la administración de etrasimod en pacientes que están tomando medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca.
- Etrasimod no se debe utilizar en pacientes con una infección activa o que se hayan vacunado con vacunas de virus vivos atenuados en las últimas 4 semanas.
- Se debe obtener un hemograma completo (HC) reciente, incluido el recuento de linfocitos.
 - Etrasimod no se debe utilizar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos $< 0,2 \times 10^9/l$.
- Las concentraciones recientes de transaminasas y bilirrubina deben estar disponibles.
 - Etrasimod no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Las mujeres en edad fértil deben obtener un resultado negativo en la prueba del embarazo y deben recibir asesoramiento sobre el riesgo para el feto. Se ha de proporcionar una tarjeta de información para el paciente específica del embarazo, a todas las mujeres en edad fértil.
 - Etrasimod no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.

- Se recomienda que los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y/o enfermedad retiniana preexistente o concomitante, que presentan un mayor riesgo de desarrollar edema macular, se sometan a una evaluación oftalmológica antes del inicio del tratamiento.
 - Los pacientes con edema macular no deben utilizar etrasimod.

Actividades de seguimiento durante y después del tratamiento

- En pacientes con una frecuencia cardíaca en reposo < 50 lpm, bloqueo AV de segundo grado [tipo Mobitz I], o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, tras la primera dosis se recomienda controlar:
 - Monitorización durante 4 horas por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (incluidos mareos), y mediciones de pulso y la tensión arterial cada hora. Se recomienda un ECG antes y al final de este periodo de 4 horas.
- Se recomienda una monitorización adicional en los pacientes si al final del periodo de 4 horas:
 - La frecuencia cardíaca es < 45 lpm;
 - La frecuencia cardíaca alcanza el valor más bajo tras la administración, sugiriendo que aún no ha alcanzado la disminución máxima.
 - El ECG muestra evidencia de bloqueo AV de segundo grado o mayor de nueva aparición.
 - El intervalo QTc ≥ 500 ms.
- Recomendación para medir la tensión arterial regularmente durante el tratamiento.
- Al reiniciar el tratamiento tras una interrupción de 7 o más días consecutivos, se puede considerar repetir el ECG inicial y/o la monitorización según los resultados de la primera evaluación, cambios en las características del paciente y la duración de la interrupción.
- Se recomiendan hemogramas de forma periódica durante el tratamiento.
- Interrupción del tratamiento si un paciente contrae una infección grave.
- Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o hallazgos neurológicos sin causa aparente que puedan ser sugerentes de LMP. Si se sospecha LMP, se debe suspender el tratamiento con etrasimod hasta que se haya descartado la LMP mediante una evaluación diagnóstica adecuada.
- Se debe tener precaución al administrar concomitantemente etrasimod y tratamientos antineoplásicos, inmunomoduladores o inmunosupresores (incluidos los corticoesteroides) a los pacientes debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunitario durante dicho tratamiento.
- El uso de vacunas de virus vivos atenuados se debe evitar durante al menos las 2 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento con etrasimod.
- Se deben controlar las enzimas hepáticas en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 del tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Etrasimod se debe suspender si se confirma una lesión hepática significativa.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 14 días después de dejar de tomar etrasimod. La prueba de embarazo se debe repetir con regularidad. Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, etrasimod se debe suspender inmediatamente.
- Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y/o enfermedad retiniana preexistente o concomitante se deben someter a una evaluación oftalmológica **de forma regular**. Se debe realizar una evaluación oftalmológica en los pacientes si se produce algún cambio en la visión.
- Para los pacientes que no presenten ningún factor de riesgo para el edema macular (tales como antecedentes de diabetes mellitus, uveítis y/o enfermedad retiniana), se recomienda una evaluación oftalmológica del fondo de ojo, incluida la mácula, en los 3-4 meses posteriores al inicio del tratamiento con etrasimod (los casos notificados con etrasimod ocurrieron en este periodo de tiempo) y en cualquier momento del tratamiento si se produce un cambio en la visión.
- Los pacientes deben ser advertidos contra la exposición a la luz solar sin protección para evitar el desarrollo de neoplasias malignas cutáneas. Los pacientes no deben recibir fototerapia concomitante con radiación UV-B ni fotoquimioterapia PUVA.
- Los pacientes deben recibir asesoramiento sobre los síntomas del SEPR. Se debe realizar una exploración física y neurológica completa y considerar la realización de una resonancia magnética en pacientes que presenten síntomas o signos neurológicos o psiquiátricos inesperados o cualquier síntoma indicativo de un aumento de la presión intracraneal o un deterioro neurológico acelerado. El tratamiento con etrasimod se debe interrumpir si se sospecha SEPR.

Guía para el paciente/cuidador

La guía para el paciente/cuidador deberá contener los siguientes mensajes clave:

- Etrasimod no se debe utilizar en pacientes con infarto de miocardio, angina de pecho inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (AIT), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III/IV según la clasificación de la NYHA en los últimos 6 meses, o con antecedentes o presencia de bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz II o de tercer grado, síndrome de disfunción sinusal, o bloqueo sinoauricular, a menos que el paciente tenga un marcapasos operativo.
- Los pacientes deben tener un ECG inicial antes la administración de la primera dosis.
- En el caso de pacientes con determinadas afecciones cardíacas, se debe monitorizar la frecuencia cardíaca durante 4 horas tras la primera dosis de etrasimod por si presentan signos y síntomas de bradicardia sintomática (incluyendo mareo), midiendo el pulso y la tensión arterial cada hora. Se debe realizar un ECG antes y al final del periodo de 4 horas en estos pacientes.
- Los pacientes deben informar a su médico si interrumpen el tratamiento con etrasimod durante 7 o más días consecutivos, ya que puede ser necesario un nuevo examen del corazón antes de comenzar nuevamente el tratamiento.
- Información para que notifiquen de inmediato síntomas indicativos de frecuencia cardíaca baja (tales como mareos, vértigo, náuseas o palpitaciones) cuando se inicia el tratamiento con etrasimod. Se debe tener precaución con el uso concomitante de medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca. Los pacientes deben informar a cualquier médico que les atienda que están en tratamiento con etrasimod.
- Descripción de los signos o síntomas de infecciones que el paciente debe conocer, durante y después del tratamiento, para que pueda solicitar asistencia de su médico.
- Descripción de los signos o síntomas de lesión hepática grave que el paciente debe conocer, incluidas náuseas sin causa aparente, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/u orina oscura.
- Información relativa a que etrasimod no se debe usar durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.
 - Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento.
 - Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba del embarazo antes de iniciar el tratamiento con etrasimod. Las pacientes deben informar inmediatamente a su médico si se quedan embarazadas mientras toman etrasimod. La prueba de embarazo se debe repetir con regularidad.
- Descripción de los factores de riesgo y signos o síntomas del edema macular y de la necesidad de buscar asistencia médica si aparecen síntomas.
- Informar a su médico si se observan lesiones cutáneas sospechosas y limitar su exposición a la luz solar y a la luz UV (ultravioleta), usando ropa protectora y aplicándose regularmente protector solar (con factor de protección solar alto).
- Descripción de los signos o síntomas del SEPR y LMP que el paciente debe tener en cuenta, incluida la presentación de dolor de cabeza intenso, sensación de confusión o convulsiones y pérdida de visión.

Tarjeta de información para el paciente específica del embarazo

La tarjeta de información para el paciente específica del embarazo (para mujeres en edad fértil) debe incluir los siguientes mensajes clave:

- Etrasimod está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces debido a su potencial toxicidad embrionofetal.
- Las mujeres en edad fértil deben tener un resultado negativo en la prueba del embarazo antes de iniciar el tratamiento, utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 14 días siguientes a la interrupción del tratamiento.
- La prueba de embarazo se debe repetir con regularidad.
- Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento, etrasimod se debe suspender inmediatamente y se deben realizar exploraciones de seguimiento.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Velsipity 2 mg comprimidos recubiertos con película
etrasimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg de etrasimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene tartracina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película
28 comprimidos recubiertos con película
98 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**ETIQUETA DEL FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Velsipity 2 mg comprimidos recubiertos con película
etrasimod

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg de etrasimod.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene tartracina.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Velsipity 2 mg comprimidos recubiertos con película
etrasimod

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logo del TAC

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Velsipity 2 mg comprimidos recubiertos con película etrasimod

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Además de este prospecto, su médico le entregará una tarjeta para el paciente que contiene información de seguridad importante que debe tener en cuenta. Lleve esta tarjeta consigo en todo momento.

Contenido del prospecto

1. Qué es Velsipity y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Velsipity
3. Cómo tomar Velsipity
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Velsipity
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Velsipity y para qué se utiliza

Velsipity contiene el principio activo etrasimod, que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como moduladores de los receptores de esfingosina-1-fosfato.

Velsipity se utiliza en adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) activa de moderada a grave. La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino grueso. Si padece colitis ulcerosa, primero le administrarán otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no puede tomar esos medicamentos, puede que le administren Velsipity para reducir los signos y síntomas de la enfermedad.

El principio activo de Velsipity, etrasimod, impide que los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) se desplacen desde los ganglios linfáticos (parte del sistema inmunitario del cuerpo que contiene linfocitos) a la sangre. Estos linfocitos están implicados en la inflamación relacionada con el desarrollo de la colitis ulcerosa. Al reducir la cantidad de linfocitos que circulan en la sangre que rodea el intestino grueso, etrasimod ayuda a reducir la inflamación intestinal y los síntomas asociados con la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Velsipity

No tome Velsipity

- si es alérgico a etrasimod o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);

- si su médico le ha indicado que tiene un sistema inmunitario gravemente debilitado;
- si ha sufrido un infarto de miocardio, angina de pecho inestable (dolor en el pecho provocado por interrupciones en el suministro de sangre del corazón que aparece en reposo o sin un desencadenante claro), ictus, accidente isquémico transitorio (AIT, también conocido como mini-ictus) o determinados tipos de insuficiencia cardíaca grave en los últimos 6 meses;
- si tiene determinados tipos de arritmia (latido cardíaco irregular o anormal); su médico comprobará su corazón antes de iniciar el tratamiento;
- si tiene una infección activa grave o una infección crónica activa, como la hepatitis (inflamación del hígado) o la tuberculosis;
- si tiene cáncer;
- si tiene problemas graves en el hígado;
- si está embarazada o es una mujer en edad fértil que no utiliza métodos anticonceptivos eficaces.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Velsipity si:

- tiene una frecuencia cardíaca baja o está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca (como betabloqueantes o antagonistas del calcio);
- ha sufrido alguna vez un ictus u otras enfermedades relacionadas con los vasos sanguíneos del cerebro;
- tiene problemas en el hígado;
- tiene una infección;
- tiene un número bajo de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos);
- le han vacunado recientemente o tiene previsto vacunarse;
- ha tenido alguna vez problemas de visión u otros síntomas de acumulación de líquido en la parte posterior del ojo;
- tiene inflamación de los ojos;
- padece diabetes (que puede causarle problemas en los ojos);
- tiene hipertensión;
- padece una enfermedad pulmonar grave, como fibrosis pulmonar (daño pulmonar con cicatrización y engrosamiento del tejido), asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (un tipo de enfermedad pulmonar caracterizada por daño permanente a los tejidos pulmonares).

Ritmo cardíaco lento y ritmo cardíaco irregular

Antes de empezar a tomar Velsipity, el médico comprobará su corazón mediante un electrocardiograma (ECG; una prueba de la actividad eléctrica del corazón). Esto se debe a que Velsipity puede provocar una disminución temporal de la frecuencia cardíaca y otros trastornos del ritmo cardíaco al iniciar el tratamiento. Cuando esto sucede, es posible que se sienta mareado o cansado, que se dé cuenta de los latidos de su corazón o que su tensión arterial baje. Si estos efectos son graves, informe a su médico, ya que es posible que necesite tratamiento inmediatamente. Si reinicia el tratamiento nuevamente después de suspenderlo durante 7 o más días seguidos, su médico puede volver a controlar su corazón mediante un ECG.

Si padece determinadas enfermedades cardíacas, su médico también le supervisará durante al menos las primeras 4 horas después de la primera dosis. Su médico le pedirá que permanezca en el hospital o centro médico durante 4 horas y le medirá el pulso y la tensión arterial cada hora después de tomar la primera dosis de Velsipity. Debe realizarse un ECG antes de la primera administración de Velsipity y después del periodo de seguimiento de 4 horas. Si después del periodo de 4 horas tiene una frecuencia cardíaca muy lenta o decreciente, o si su ECG muestra anomalías, es posible que necesite ser controlado durante un periodo más largo hasta que hayan remitido.

Hipertensión arterial

Como Velsipity puede aumentar la tensión arterial, su médico puede querer controlarla regularmente.

Infecciones

Velsipity reduce los niveles de glóbulos blancos en la sangre (especialmente el recuento de linfocitos). Los glóbulos blancos combaten las infecciones. Mientras esté tomando Velsipity (y hasta unas 2 semanas después de dejar de tomarlo), es más probable que contraiga infecciones, y en caso de tener alguna infección podría empeorar. Consulte a su médico si presenta una infección. Si cree que tiene una infección, tiene fiebre, siente que tiene gripe, presenta ampollas (herpes) o dolor de cabeza acompañado de rigidez en el cuello, con sensibilidad a la luz, náuseas, sarpullido y/o confusión o convulsiones (ataques) (estos pueden ser síntomas de meningitis y/o encefalitis provocada por una infección por hongos o herpes viral), contacte con su médico inmediatamente, ya que podría ser grave y potencialmente mortal.

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con medicamentos similares a Velsipity. La LMP es una infección vírica rara del cerebro que puede provocar discapacidad grave o la muerte. Los síntomas de la LMP incluyen alteraciones de la visión, debilidad progresiva, torpeza, pérdida de memoria o confusión. Si presenta alguno de estos síntomas, consulte inmediatamente a su médico. Su médico considerará realizar más pruebas para evaluar esta enfermedad y suspenderá el tratamiento con Velsipity si se confirma LMP.

Edema macular

Velsipity puede causar un problema de visión llamado edema macular (hinchazón de la mácula, la parte central de la retina en la parte posterior del ojo). El riesgo de presentar edema macular es mayor si tiene diabetes, uveítis (inflamación de la úvea, la capa que se encuentra debajo de la parte blanca del globo ocular) o algunos otros problemas oculares. Si tiene alguna de estas afecciones, su médico comprobará su visión antes de empezar a tomar Velsipity y de manera regular durante el tratamiento. Si no tiene ninguna de estas afecciones, su médico comprobará su visión en los 3-4 meses posteriores al inicio del tratamiento. Informe a su médico de cualquier cambio en la visión mientras tome Velsipity.

Llame a su médico inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- visión borrosa o sombras en el centro de la visión;
- un punto ciego en el centro de la visión;
- hipersensibilidad a la luz;
- visión inusualmente coloreada (tintada).

Cáncer

Velsipity debilita su sistema inmunitario. Esto aumenta el riesgo de padecer cáncer, especialmente cáncer de piel. Se han notificado casos de cáncer de piel con medicamentos similares a Velsipity. Consulte inmediatamente a su médico si observa cualquier nódulo en la piel (p. ej., nódulos nacarados brillantes), manchas o llagas abiertas que no sanan en unas semanas. Los síntomas del cáncer de piel pueden incluir un crecimiento anómalo o cambios en el tejido de la piel (p. ej., lunares inusuales) que cambian de color, forma, o tamaño con el tiempo. Dado que existe riesgo de cáncer de piel, debe limitar su exposición a la luz solar y a los rayos UV (ultravioleta) utilizando ropa protectora y aplicándose regularmente protector solar (con factor de protección solar alto).

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es una enfermedad en la que el cerebro se inflama. Los síntomas del SEPR incluyen dolor de cabeza, cambios en la visión, reducción de la conciencia, confusión y convulsiones (ataques). Si desarrolla alguno de estos síntomas, hable con su médico inmediatamente.

Vacunas

Si tiene que recibir una vacuna, solicite primero el asesoramiento de su médico. Es posible que las vacunas no funcionen tan bien como deberían durante su tratamiento con Velsipity. Se recomienda que compruebe que tiene sus vacunas al día antes de comenzar el tratamiento. Las conocidas como vacunas de microorganismos vivos pueden desencadenar la infección que se supone que deben

prevenir y por lo tanto se deben administrar como mínimo 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, o como mínimo 2 semanas después de dejar de tomar Velsipity.

Pruebas de función hepática

Velsipity puede afectar la función hepática. Informe a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos, orina anormalmente oscura (de color marrón), dolor en el lado derecho del área del estómago (abdomen), cansancio, sensación de tener menos hambre de lo habitual o náuseas y vómitos sin causa aparente.

Antes, durante y después del tratamiento, su médico solicitará un análisis de sangre para controlar su función hepática.

Problemas pulmonares

Velsipity puede tener un efecto sobre la función pulmonar. Los pacientes con problemas pulmonares graves tienen una mayor probabilidad de presentar estos efectos adversos.

Otros tratamientos para la colitis ulcerosa

Por lo general, su médico le recomendará que interrumpa otros tratamientos para la colitis ulcerosa, a excepción de los corticosteroides (como la cortisona) y la mesalazina. Algunos medicamentos para la colitis ulcerosa se pueden usar también para tratar otras enfermedades. Informe a su médico de todos los medicamentos que toma. Al cambiar del tratamiento anterior, debido al riesgo de efectos inmunodepresores aditivos, el riesgo de infección puede aumentar durante algún tiempo. No tome ningún otro inmunosupresor a menos que su médico se lo indique.

Mujeres en edad fértil

Si se utiliza durante el embarazo, Velsipity puede dañar al feto. Antes de iniciar el tratamiento con Velsipity, su médico le explicará el riesgo y le pedirá que se haga una prueba del embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Su médico le dará una tarjeta para el paciente en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Velsipity. También se explica lo que debe hacer para evitar quedarse embarazada mientras esté tomando Velsipity. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 14 días siguientes a la interrupción del mismo (ver “Embarazo, anticoncepción y lactancia” en la sección 2).

Si alguno de estos casos le afecta, informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Velsipity.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 16 años. Esto se debe a que Velsipity no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Velsipity

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Velsipity puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Además, otros medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Velsipity.

En particular, antes de tomar Velsipity, informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquiera de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos para controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial (betabloqueantes y antagonistas del calcio); el uso de estos medicamentos podría reforzar el efecto de Velsipity sobre los latidos cardíacos irregulares.
- Medicamentos para controlar su ritmo cardíaco (antiarrítmicos) o los latidos del corazón.
- Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario; el uso de estos medicamentos con Velsipity podría debilitar el sistema inmunitario.
- Vacunas; si tiene que recibir una vacuna, consulte a su médico. No debe tomar Velsipity durante al menos 2 semanas antes de la vacunación. No debe tomar Velsipity durante al menos 4 semanas después de la administración de una vacuna con microorganismos vivos.
- Fluconazol (un tratamiento antifúngico) y otros medicamentos pueden aumentar las concentraciones de Velsipity en la sangre, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos con

Velsipity. Se recomienda que no los tome mientras toma Velsipity y su médico le aconsejará al respecto.

- Rifampicina, enzalutamida y otros medicamentos pueden disminuir las concentraciones de Velsipity en la sangre, lo que reduce su eficacia. Se recomienda que no los tome mientras toma Velsipity y su médico le aconsejará al respecto.

Velsipity puede aumentar ligeramente los niveles de las hormonas liberadas por algunas píldoras anticonceptivas. Seguirá estando protegida frente al embarazo, pero las posibilidades de sufrir efectos secundarios de las píldoras anticonceptivas podrían ser mayores. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico.

Embarazo, anticoncepción y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo y anticoncepción

No utilice Velsipity durante el embarazo, si está intentando quedarse embarazada, o si es una mujer que podría quedarse embarazada y no está utilizando métodos anticonceptivos eficaces. Si se utiliza Velsipity durante el embarazo, existe el riesgo de dañar al feto. Si usted es una mujer que podría quedarse embarazada, su médico le informará sobre este riesgo antes de iniciar el tratamiento con Velsipity y le pedirá que se haga una prueba del embarazo para asegurarse de que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras esté tomando Velsipity y durante al menos 14 días después de dejar de tomarlo. Pregunte a su médico sobre métodos anticonceptivos fiables.

Su médico le dará una tarjeta para el paciente en la que se explica por qué no debe quedarse embarazada mientras toma Velsipity.

Si se queda embarazada mientras toma Velsipity, informe inmediatamente a su médico. Su médico probablemente interrumpirá el tratamiento (ver “Si interrumpe el tratamiento con Velsipity” en la sección 3) y se realizarán controles prenatales para controlar la salud del feto.

Lactancia

No debe dar el pecho mientras esté tomando Velsipity. Esto es para evitar el riesgo de efectos adversos para el bebé, ya que Velsipity puede pasar a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que Velsipity tenga ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, puede sentirse mareado después de tomar Velsipity. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice máquinas.

Velsipity contiene tartracina (E102)

El colorante de Velsipity contiene tartracina (E102) que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Velsipity contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Velsipity

El tratamiento con Velsipity se iniciará bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo tomarlo

- La dosis recomendada de Velsipity es un comprimido de 2 mg una vez al día.
- Tome Velsipity con alimentos durante los 3 primeros días. Después, puede tomar Velsipity cada día con o sin alimentos.
- Trague el comprimido entero con agua. No parta, triture ni mastique el comprimido antes de tragarlo, ya que puede alterar la cantidad de medicamento que ingiere.

Si toma más Velsipity del que debe

Si ha tomado más Velsipity del que debe, llame a su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Lleve consigo el envase del medicamento y este prospecto.

Si olvidó tomar Velsipity

Si olvidó tomar una dosis de Velsipity, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble.

Si interrumpe el tratamiento con Velsipity

No deje de tomar Velsipity ni modifique la dosis sin consultar antes con su médico. Si su médico decide interrumpir su tratamiento durante 7 días o más seguidos, el medicamento debe tomarse con alimentos durante los primeros 3 días después de reiniciar el tratamiento con Velsipity. Después puede tomar Velsipity con o sin alimentos.

Si reinicia Velsipity después de suspender su tratamiento durante 7 días o más seguidos, el efecto sobre la frecuencia cardíaca que se puede observar cuando se inicia el tratamiento por primera vez puede volver a aparecer y es posible que deba ser controlado en el hospital o centro médico. No reinicie el tratamiento con Velsipity después de interrumpirlo durante más de 7 días sin consultar a su médico.

Velsipity permanecerá en su organismo hasta 14 días después de dejar de tomarlo. El recuento de glóbulos blancos (recuento de linfocitos) puede permanecer bajo hasta unas 2 semanas y los efectos adversos descritos en este prospecto pueden seguir apareciendo (ver “Posibles efectos adversos” en la sección 4) durante este periodo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos que se enumeran a continuación, que podrían llegar a ser graves:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- bradicardia (ritmo cardíaco lento)
- hipertensión (tensión arterial alta)
- infección urinaria (infección de las partes del cuerpo que acumulan y expulsan la orina)
- infección del tracto respiratorio inferior (infección de las vías respiratorias bajas o de los pulmones)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- bloqueo auriculoventricular (un tipo de trastorno del ritmo cardíaco)
- edema macular (hinchazón en la mácula, la parte central de la retina en la parte posterior del ojo)

Otros efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico inmediatamente si observa alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- linfopenia (niveles bajos de linfocitos, un tipo de glóbulo blanco)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- hipercolesterolemia (concentración elevada de colesterol en sangre)
- dolor de cabeza
- sensación de mareo
- aumento de la concentración de enzimas hepáticas en los análisis de sangre, que puede ser un signo de problemas con la función hepática
- neutropenia (niveles bajos de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco)
- deficiencia visual

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Velsipity

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el frasco, el blíster y la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.
- No utilice este medicamento si observa daños o signos de manipulación en el envase.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Velsipity

- El principio activo es etrasimod. Cada comprimido recubierto con película contiene etrasimod arginina equivalente a 2 mg de etrasimod.
- Los demás componentes son:

Núcleo del comprimido

Estearato de magnesio (E470b), manitol (E421), celulosa microcristalina (E460i), almidón glicolato de sodio (tipo A).

Recubrimiento del comprimido

Laca de aluminio azul brillante FCF (E133), laca de aluminio índigo carmín (E132), laca de aluminio tartracina (E102), macrogol 400 (E1521), poli (alcohol vinílico) (E1203), talco (E553b) y dióxido de titanio (E171).

Aspecto de Velsipity y contenido del envase

Velsipity 2 mg son comprimidos recubiertos con película de color verde, redondos, de aproximadamente 6 mm de diámetro y grabados con «ETR» en una cara y «2» en la otra.

Tamaños de envase:

- Frasco con 30 comprimidos recubiertos con película
- Blísteres con 28 comprimidos recubiertos con película
- Blísteres con 98 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsables de la fabricación

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Reino Unido

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.