I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Velsipity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab etrasimoodarginiini, mis vastab 2 mg etrasimoodile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,0156 mg värvainet tartrasiini (E102).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roheline ümmargune õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 6 mm, tableti ühel küljel on pimetrükis „ETR“ ja teisel küljel „2“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Velsipity on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 16-aastastel ja vanematel patsientidel, kellel tavaravi või bioloogilise ravimiga saavutatud ravivastus on ebapiisav, kadunud või kes neid ravimeid ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada haavandilise koliidi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Soovitatav annus on 2 mg etrasimoodi üks kord ööpäevas.

Vahelejäänud annus
Annuse vahelejäämisel tuleb määratud annus võtta järgmisel plaanipärasel ajal, järgmisel korral ei tohi võtta kahekordset annust.

Manustamise katkestamine
Kui ravi katkestatakse 7 või enamaks järjestikuseks päevaks, on soovitatav ravi taasalustamisel võtta esimesed 3 annust koos toiduga.

Patsientide erirühmad

Eakad
Patsientidel vanuses üle 65 aasta ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Etrasimoodi tuleb ettevaatusega kasutada üle 65 aasta vanustel patsientidel , võttes arvesse kättesaadavaid piiratud andmeid ja võimalikku kõrvaltoimete riski selles populatsioonis.

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus
Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Etrasimoodi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Lapsed
Etrasimoodi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 16 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Kuna 16-aastaste ja vanemate noorukite kohta on andmed piiratud, tuleb neil ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu kasutada etrasimoodi ettevaatusega, eriti kui patsiendi kehakaal on alla 40 kg (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

Ravi alustamisega seotud, südame löögisagedust vähendava võimaliku mööduva toime leevendamiseks on soovitatav etrasimoodi esimesel 3 päeval manustada koos toiduga (vt lõik 4.4). Seejärel võib etrasimoodi võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Tabletid tuleb alla neelata tervena koos veega ja neid ei tohi poolitada, purustada ega närida, sest sellisel viisil manustamist ei ole kliinilistes uuringutes uuritud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Immuunpuudulikkuse seisund (vt lõik 4.4).
- Patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkti, ebastabiilset stenokardiat, ajuinsulti, transitoorset isheemilist atakki (TIA), hospitaliseerimist vajanud südamepuudulikkuse dekompensatsiooni või NYHA (*New York Heart Association*, New Yorki Südameassotsiatsioon) III/IV klassi südamepuudulikkust.
- Patsiendid, kellel on anamneesis või praegu Möbitzi II tüüpi teise astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad või kolmanda astme AV-blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom või sinoatriaalne blokaad, v.a juhul, kui patsiendil on toimiv südamestimulaator.
- Rasked aktiivsed infektsioonid, aktiivsed kroonilised infektsioonid, nt hepatiit või tuberkuloos (vt lõik 4.4).
- Aktiivsed pahaloomulised kasvajad.
- Raske maksakahjustus.
- Raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bradüarütmia ja atrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumine

Ravi alustamine etrasimoodiga
Enne etrasimoodiga ravi alustamist tuleb kõigile patsientidele teha elektrokardiogramm (EKG) olemasolevate südamega seotud kõrvalekallete hindamiseks. Teatud olemasolevate seisunditega patsiente soovitatakse pärast esimese annuse manustamist jälgida (vt allpool). Ravi taasalustamisel pärast katkestamist 7 või enamaks järjestikuseks päevaks võib kaaluda ravieelse EKG kordamist ja/või

jälgimist, olenevalt esimese hindamise tulemustest, patsiendi karakteristikute muutumisest ja katkestuse kestusest.

Ravi alustamine etrasimoodiga võib põhjustada ajutist südame löögisageduse vähenemist ja atrioventrikulaarse (AV) ülejuhte aeglustumist (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Südame löögisagedust aeglustava võimaliku aditiivse toime tõttu tuleb beetablokaatoriga ravi saavatel patsientidel alustada ravi etrasimoodiga ettevaatusega. Samasugust ettevaatust tuleb rakendada kaltsiumikanali blokaatoreid, QT-d pikendavaid ravimpreparaate ning Ia või III klassi antiarütmikume (vt lõik 4.5) saavatel patsientidel, sest nende ainete koosmanustamine etrasimoodiga võib põhjustada aditiivseid toimeid.

Enne ravi alustamist etrasimoodiga võib olla vaja ravi beetablokaatoriga ajutiselt katkestada, olenevalt südame löögisagedusest rahuolekus enne etrasimoodiga ravi alustamist (vt ka järgmine lõik ja lõik 4.5).
Kui katkestamine on vajalik, võib ravi beetablokaatoriga taasalustada olenevalt sellest, millal saavutatakse südame ravieelne löögisagedus. Beetablokaatoriga ravi võib alustada patsientidel, kes saavad stabiilses annuses etrasimoodi.

Enne etrasimoodiga ravi alustamist tuleb üldise kasu-riski suhte hindamiseks ja kõige asjakohasema jälgimisstrateegia valimiseks konsulteerida kardioloogiga järgmiste seisunditega patsientide puhul:

- QT oluline pikenemine (QTcF ≥ 450 ms meestel, ≥ 470 ms naistel);
- arütmiad, mis nõuavad ravi Ia või III klassi antiarütmikumidega;
- ebastabiilne isheemiline südamehaigus, anamneesis südameseiskumine, tserebrovaskulaarne haigus (mis esines varem kui 6 kuud enne ravi alustamist) või ravimata või ravile mittealluv hüpertensioon;
- anamneesis sümptomaatiline bradükardia, korduv kardiogeenne sünkoop või raske ravimata uneapnoe.

Teatud olemasolevate südamehaigustega patsientide jälgimine pärast esimese annuse manustamist
Südame löögisageduse mööduva vähenemise riski tõttu etrasimoodiga ravi alustamisel on 4 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist soovitatav jälgida patsiente, kellel on südame löögisagedus rahuolekus < 50 lööki minutis, teise astme (Möbitzi I tüüp) AV-blokaad või anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus, sümptomaatilise bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.3).

Neljatunnise jälgimise ajal tuleb patsientidel mõõta iga tund pulssi ja vererõhku. Enne ja pärast seda neljatunnist perioodi on soovitatav teha EKG.

Soovitatav on täiendav jälgimine, kui neljatunnise perioodi lõpus:

- on südame löögisagedus < 45 lööki minutis;
- on südame löögisageduse väärtus pärast annuse manustamist kõige väiksem, mis viitab sellele, et südame löögisageduse maksimaalne vähenemine ei pruugi olla veel toimunud;
- leitakse EKG-l tõendeid uue teise või suurema astme AV-blokaadi kohta;
- on QTc-intervall ≥ 500 ms.

Neil juhtudel tuleb alustada asjakohast ravi ja jätkata jälgimist kuni sümptomite/leidude taandumiseni. Ravivajaduse korral tuleb jälgimist jätkata üleöö ja patsienti peab 4 tunni jooksul jälgima ka pärast etrasimoodi teise annuse manustamist.

<u>Infektsioonid</u>

Infektsioonide tekkerisk
Lümfotsüütide pöörduva sekvestratsiooni tõttu lümfikudedes põhjustab etrasimood 52 nädala jooksul perifeerses vereringes lümfotsüütide keskmise arvu 43...55%-list vähenemist võrreldes ravi algusega (vt lõik 5.1). Seetõttu võib etrasimood suurendada vastuvõtlikkust infektsioonide suhtes (vt lõik 4.8).

Enne ravi alustamist peab olema hiljuti (st viimase 6 kuu jooksul või pärast haavandilise koliidi varasema ravi lõpetamist) tehtud hemogramm, sealhulgas määratud lümfotsüütide arv.

Hemogrammi soovitatakse teha ka perioodiliselt ravi ajal. Kui lümfotsüütide absoluutarv < 0,2 x 10^9/l on kinnitatud, tuleb etrasimoodiga ravi lõpetada, kuni arv suureneb > 0,5 x 10^9/l, misjärel võib kaaluda ravi taasalustamist etrasimoodiga (vt lõik 4.2).

Etrasimoodiga ravi alustamine mis tahes aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb edasi lükata kuni infektsiooni taandumiseni (vt lõik 4.3).

Patsiente tuleb juhendada teatama oma arstile kohe kõigist infektsiooni sümptomitest. Ravi ajal tuleb infektsioonisümptomitega patsientidel kasutada efektiivseid diagnoosimis- ja ravistrateegiaid.

Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb kaaluda etrasimoodiga ravi katkestamist.

Kuni kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist etrasimoodiga võib farmakodünaamilise jääktoimena püsida lümfotsüütide arvu vähendav toime perifeerses vereringes, mistõttu tuleb sellel ajavahemikul olla jätkuvalt eriti valvas infektsioonide suhtes (vt lõik 5.1).

Progresseeruv hulgikoldeline leukoentsefalopaatia
Progresseeruv hulgikoldeline leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) on John Cunninghami viiruse (JCV) põhjustatud aju oportunistlik viirusinfektsioon, mis tüüpiliselt esineb immuunpuudulikkusega patsientidel ja mis võib põhjustada surma või rasket puuet. Tüüpilised PML-iga seostatavad sümptomid on väga varieeruvad, progresseerudes päevade kuni nädalatega ja hõlmates muuhulgas ühe kehapoole progresseeruvat nõrkust või jäsemete kohmakust, nägemishäireid ning mõtlemise, mälu ja orienteerituse muutusi, mille tagajärjel tekivad segasus ja isiksuse muutused.

PML-ist on teatatud sfingosiin-1-fosfaadi (*sphingosine 1-phosphate*, S1P) retseptori modulaatoritega ravitud hulgiskleroosiga patsientidel ja seda on seostatud teatud riskiteguritega (nt immuunpuudulikkusega patsiendid, mitmikravi immunosupressantidega). Arstid peavad olema eriti valvsad PML-ile viidata võivate kliiniliste sümptomite või seletamatute neuroloogiliste leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb etrasimoodiga ravi katkestada kuni PML-i välistamiseni asjakohase diagnoosiva hindamisega.

PML-i diagnoosi kinnitamise korral tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada.

Varasem ja samaaegne ravi kasvajavastaste, immunomoduleerivate või mittekortikosteroidsete immunosupressiivsete ravimitega
Kliinilistes uuringutes ei tohtinud etrasimoodiga ravitavad patsiendid saada samaaegset ravi kasvajavastaste, immunomoduleerivate või haavandilise koliidi raviks kasutatavate mittekortikosteroidsete immunosupressiivsete ravimitega. Kliinilistes uuringutes oli lubatud kortikosteroidide samaaegne kasutamine, kuid pikaajalised andmed etrasimoodi ja kortikosteroidide samaaegse kasutamise kohta on piiratud (vt lõik 5.1).

Immuunsüsteemile avalduda võivate aditiivsete toimete riski tõttu tuleb etrasimoodi ja kasvajavastaste, immunomoduleerivate või immunosupressiivsete ravimite (sh kortikosteroidide) samaaegsel manustamisel patsientidele olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Immuunsüsteemile avalduda võivate soovimatute aditiivsete toimete vältimiseks tuleb üleminekul immunosupressiivselt ravilt etrasimoodile arvestada toime kestust ja toimemehhanismi. Vaja võib olla rakendada asjakohast väljauhteperioodi.

Vaktsineerimised
Vaktsineerimiste ohutuse ja efektiivsuse kohta etrasimoodi võtvatel patsientidel kliinilised andmed puuduvad. Etrasimoodiga ravi ajal võivad vaktsiinid olla vähemefektiivsed. Kui on vaja immuniseerida nõrgestatud eluvaktsiinidega, tuleb neid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi

alustamist etrasimoodiga. Tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist etrasimoodiga ravi ajal ja vähemalt 2 nädalat pärast seda (vt lõik 5.1).

Enne etrasimoodiga ravi alustamist on soovitatav teha kõik kehtiva immuniseerimiskava kohased immuniseerimised.

Maksakahjustus

Etrasimoodi manustavatel patsientidel võib esineda aminotransferaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Enne etrasimoodiga ravi alustamist tuleb kontrollida, kas on olemas hiljutised (st viimase 6 kuu jooksul saadud) andmed transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse kohta.

Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb maksa transaminaaside aktiivsust ja bilirubiinisisaldust kontrollida ravi 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ja seejärel perioodiliselt.

Patsientidel, kellel tekivad maksafunktsiooni häirele viitavad sümptomid, nagu seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin, tuleb kontrollida maksaensüüme. Kui saab kinnitust oluline maksakahjustus (nt alaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtus on 3 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) ja üldbilirubiinisisaldus on 2 korda üle ULN-i), tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada.

Ravi jätkamine oleneb sellest, kas maksakahjustuse tekkeks leitakse mõni teine põhjus, ja etrasimoodiga ravi jätkamisest saadava kasu võrdlemisest maksafunktsiooni häire kordumise riskidega. Kuigi puuduvad andmed, mis tõestaksid, et olemasoleva maksahaigusega patsientidel on ravi ajal etrasimoodiga maksafunktsiooni analüüside väärtuste suurenemise risk, tuleb olulise maksahaiguse anamneesiga patsientide puhul olla ettevaatlik.

Kõrgenenud vererõhk

Kliinilistes uuringutes teatati hüpertensioonist sagedamini etrasimoodiga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8). Ravi ajal etrasimoodiga tuleb jälgida vererõhku ja vajaduse korral seda asjakohaselt ravida.

Rasestumisvõimelised naised

Loomkatsete põhjal võib etrasimood loodet kahjustada (vt lõigud 4.6 ja 5.3). Loote kahjustamise riski tõttu on etrasimood vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.3 ja 4.6). Enne ravi alustamist tuleb rasestumisvõimelisi naisi teavitada loote kahjustumise riskist, nende rasedustesti tulemus peab olema negatiivne ja nad peavad kasutama ravi ajal ja kuni vähemalt 14 päeva pärast ravi lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Maakula turse

S1P retseptori modulaatoreid, sh etrasimoodi, on seostatud maakula turse tekkeriski suurenemisega. Nägemishäire sümptomitega või sümptomiteta maakula tursest on teatatud 0,3%-l Velsipityga ravitud patsientidest.

Patsientidel, kellel on anamneesis suhkurtõbi, uveiit ja/või kellel on kaasuv võrkkesta haigus, on ravi ajal etrasimoodiga suurem maakula turse tekkerisk (vt lõik 4.8). Nendele patsientidele soovitatakse teha oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist etrasimoodiga ja järelhindamised ravi ajal.

Ilma ülalnimetatud riskiteguriteta patsientidele on soovitatav teha silmapõhja, sh maakula, oftalmoloogiline hindamine 3…4 kuu jooksul pärast ravi alustamist etrasimoodiga (sellel ajavahemikul teatati etrasimoodi manustamisega seotud juhtudest) ja alati, kui etrasimoodi võtmise ajal ilmnevad muutused nägemises.

Maakula tursega seotud nägemissümptomitega patsiente tuleb hinnata ja kinnituse saamisel tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada. Otsuse tegemisel etrasimoodiga ravi taasalustamise kohta pärast sümptomite taandumist tuleb arvesse võtta iga individuaalse patsiendi riske ja kasu.

Pahaloomulised kasvajad

S1P retseptori modulaatoritega ravitavatel patsientidel on teatatud pahaloomuliste kasvajate (sh pahaloomulised nahakasvajad) juhtudest. Kahtlase nahamuutuse täheldamisel tuleb seda kohe hinnata.

Pahaloomuliste nahakasvajate riski tõttu tuleb etrasimoodiga ravitavaid patsiente hoiatada, et nad ei viibiks päikese käes ilma kaitsevahendeid kasutamata. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt valgusravi UV-B-kiirgusega ega PUVA-valgus-keemiaravi.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom

S1P retseptori modulaatoritega ravitavatel patsientidel on teatatud harvadest posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) juhtudest. Juhul, kui etrasimoodiga ravitaval patsiendil tekivad mis tahes neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid/nähud (nt kognitiivsed häired, käitumise muutused, kortikaalsed nägemishäired või mis tahes teised neuroloogilised kortikaalsed sümptomid/nähud) või mis tahes sümptomid/nähud, mis viitavad intrakraniaalse rõhu tõusule, või neuroloogilise seisundi halvenemine, peab arst kohe leppima kokku aja täielikuks füüsiliseks ja neuroloogiliseks hindamiseks ja kaaluma MRT-uuringu tegemist. PRES-i sümptomid on tavaliselt pöörduvad, kuid võivad areneda isheemiliseks ajuinsuldiks või ajuverejooksuks. Diagnoosi ja ravi hilinemine võivad kaasa tuua püsivad neuroloogilised tagajärjed. PRES-i kahtluse korral tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada.

Koostoime teiste ravimpreparaatidega, CYP2C9 polümorfism

Etrasimoodi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu ei tohi etrasimoodi kasutada samaaegselt ravimpreparaatide või nende kombinatsioonidega, mis on kahe või enama järgmise CYP ensüümi (CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) mõõdukad kuni tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Etrasimoodi ekspositsiooni vähenemise riski tõttu ei soovitata etrasimoodi kasutada samaaegselt ravimpreparaatide või nende kombinatsioonidega, mis on kahe või enama järgmise CYP ensüümi (CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) mõõdukad kuni tugevad indutseerijad (vt lõik 4.5).

Etrasimoodi ekspositsiooni suurenemise riski tõttu ei soovitata etrasimoodi kasutada patsientidel, kes on teadolevalt või keda kahtlustatakse olevat CYP2C9 aeglased metaboliseerijad (< 5% populatsioonist) ja kes võtavad ravimpreparaate, mis on CYP2C8 ja/või CYP3A4 mõõdukad või tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.5).

Respiratoorsed toimed

S1P retseptori modulaatoritega, sh etrasimoodiga ravitavatel patsientidel on täheldatud forsseeritud ekspiratoorse esimese sekundi mahu (*forced expiratory volume over 1 second*, FEV_1) ja forsseeritud vitaalkapatsiteedi (*forced vital capacity*, FVC) absoluutväärtuste vähenemist. Hingamisteede raske haigusega (nt kopsufibroos, astma ja krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) patsientidel tuleb etrasimoodi kasutada ettevaatusega.

Abiained

Tartrasiin
Ravimpreparaat sisaldab tartrasiini (E102), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisisaldus
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorite toime etrasimoodile

Etrasimoodi koosmanustamine tasakaalukontsentratsiooni saavutanud flukonasooliga (CYP2C9 ja CYP3A4 mõõdukas inhibiitor) suurendas etrasimoodi ekspositsiooni (*area under curve*, AUC; kõvera alune pindala) 84%. Etrasimoodi koosmanustamine ravimpreparaatide või nende kombinatsioonidega, mis on kahe või enama järgmise CYP ensüümi (CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) mõõdukad kuni tugevad inhibiitorid (nt flukonasool), suurendab etrasimoodi ekspositsiooni ega ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerijate toime etrasimoodile

Etrasimoodi koosmanustamine rifampitsiiniga (CYP3A4 tugev, CYP2C8 ja CYP2C9 mõõdukas indutseerija) vähendas etrasimoodi ekspositsiooni (AUC) 49%. Etrasimoodi koosmanustamine ravimpreparaatide või nende kombinatsioonidega, mis on kahe või enama järgmise CYP ensüümi (CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) mõõdukad kuni tugevad indutseerijad (nt rifampitsiin, ensalutamiid), vähendab etrasimoodi ekspositsiooni ega ole soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP2C9 polümorfismi toime

Etrasimoodi ekspositsiooni võimaliku suurenemise tõttu ei ole soovitatav etrasimoodi koosmanustada patsientidele, kes on teadolevalt või keda kahtlustatakse olevat CYP2C9 aeglased (< 5% populatsioonist) metaboliseerijad ja kes võtavad ravimpreparaate, mis on CYP2C8 ja/või CYP3A4 mõõdukad või tugevad inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Beetablokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid

Beetablokaatoritega ravi alustamist etrasimoodiga stabiilset ravi saavatel patsientidel ei ole uuritud.

Etrasimoodi ja kaltsiumikanali blokaatori koosmanustamise toimet ei ole uuritud.

Südame löögisagedust aeglustava võimaliku aditiivse toime tõttu soovitatakse olla ettevaatlik patsientidel, kes saavad südame löögisagedust vähendavaid või atrioventrikulaarset ülejuhet aeglustavaid ravimpreparaate (vt lõik 4.4).

Antiarütmikumid, QT-d pikendavad ravimpreparaadid, südame löögisagedust vähendada võivad ravimpreparaadid

Etrasimoodi ei ole uuritud QT-d pikendavaid ravimpreparaate võtvatel patsientidel.

Ia klassi (nt kinidiin, prokaiinamiid) ja III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikume on bradükardiaga patsientidel seostatud *torsades de pointes*'i juhtudega. Kui Ia klassi ja III klassi antiarütmikume manustavatel patsientidel kaalutakse ravi etrasimoodiga, tuleb konsulteerida kardioloogiga (vt lõik 4.4).

Kui QT-d pikendavaid ravimpreparaate manustavatel patsientidel kaalutakse ravi alustamist etrasimoodiga, tuleb võimalike aditiivsete toimete tõttu südame löögisagedusele konsulteerida kardioloogiga (vt lõik 4.4).

Kasvajavastased, immunomoduleerivad või mittekortikosteroidsed immunosupressiivsed ravimid

Etrasimoodi ei ole uuritud kombinatsioonis kasvajavastaste, immunomoduleerivate ega mittekortikosteroidsete immunosupressiivsete ravimitega. Selle ravi ajal ja manustamisjärgsetel nädalatel avalduda võivate aditiivsete toimete riski tõttu immuunsüsteemile tuleb samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Vaktsineerimine

Kui vaktsiine manustatakse etrasimoodiga ravi ajal või kuni 2 nädalat pärast ravi lõpetamist, võivad need olla vähemefektiivsed. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamine võib olla seotud infektsiooni tekkeriskiga ja seetõttu tuleb nende kasutamist vältida etrasimoodiga ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Koosmanustamisel etrasimoodiga ei täheldatud 30 µg etünüülöstradiooli ning 150 µg levonorgestreeli sisaldava suukaudse rasestumisvastase vahendi farmakokineetikas ja farmakodünaamikas kliiniliselt olulisi erinevusi. Etrasimoodi ning etünüülöstradiooli ja levonorgestreeli sisaldava suukaudse rasestumisvastase vahendi koosmanustamisel suurenevad etünüülöstradiooli ning levonorgestreeli AUC väärtused vastavalt ligikaudu 24% ja 32%.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid naistel

Velsipity on vastunäidustatud rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3). Seetõttu tuleb rasestumisvõimelistel naistel enne ravi alustamist teha rasedustest ja selle tulemus peab olema negatiivne ning naisi tuleb nõustada seoses tõsise riskiga lootele. Arvestades aega, mis kulub etrasimoodi eritamisele organismist pärast ravi lõppu, võib kahjulike toimete avaldumine lootele jätkuda ja rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal etrasimoodiga ja vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Konkreetsed meetmed on loetletud ka tervishoiutöötaja kontroll-loendis. Neid meetmeid tuleb rakendada enne etrasimoodi määramist naispatsientidele ja ravi ajal.

Rasedus

Etrasimoodi kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kliiniline kogemus teise sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoriga näitas raseduse ajal manustamisel 2 korda suuremat oluliste kaasasündinud väärarendite tekkeriski võrreldes nende esinemissagedusega üldpopulatsioonis. Inimestel saadud kogemuste põhjal võib etrasimoodi kasutamine raseduse esimesel trimestril põhjustada kaasasündinud väärarendeid. Piiratud andmed, mis on kättesaadavad etrasimoodi kasutamise kohta inimestel, viitavad samuti raseduse ebatavaliste tagajärgede suurenenud riskile. Seetõttu on Velsipity vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Etrasimoodi manustamine tuleb lõpetada vähemalt 14 päeva enne raseduse planeerimist (vt lõik 4.4). Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi etrasimoodiga kohe lõpetada. Naistele tuleb anda meditsiinilist nõu raviga seotud kahjulikest toimetest lootele ja tuleb teha järelkontrolli läbivaatused.

Imetamine

Ei ole teada, kas etrasimood eritub rinnapiima. Lakteerivatel rottidel tehtud uuring on näidanud etrasimoodi eritumist piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Etrasimoodi ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Etrasimoodi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud. Loomkatsetes ei täheldatud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etrasimood ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Siiski peavad patsiendid, kellel tekib pärast etrasimoodi manustamist pearinglus, hoiduma autojuhtimisest ja masinate käsitsemisest kuni pearingluse taandumiseni (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on lümfopeenia (11%) ja peavalu (7%).

Kõrvaltoimete tabel

Etrasimoodiga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kõrvaltoimed on igas organsüsteemi klassis ja esinemissageduse kategoorias esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid		kuseteede infektsioon[a], alumiste hingamisteede infektsioon[b]	
Vere ja lümfisüsteemi häired	lümfopeenia[c]	neutropeenia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		hüperkolesteroleemia[d]	
Närvisüsteemi häired		peavalu, pearinglus	
Silma kahjustused		Nägemishäire	maakula turse
Südame häired		bradükardia[e]	atrioventrikulaarne blokaad[f]
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon	
Maksa ja sapiteede häired		maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	

[a] Kuseteede infektsioon hõlmab kuseteede infektsiooni ja tsüstiiti.
[b] Alumiste hingamisteede infektsioon hõlmab bronhiiti ja kopsupõletikku.
[c] Lümfopeenia hõlmab lümfopeeniat, lümfotsüütide arvu vähenemist ja lümfotsüütide protsentuaalse osakaalu vähenemist.
[d] Hüperkolesteroleemia hõlmab hüperkolesteroleemiat ja vere kolesteroolisisalduse suurenemist.
[e] Bradükardia hõlmab bradükardiat ja siinusbradükardiat. Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.
[f] Atrioventrikulaarne blokaad hõlmab esimese astme atrioventrikulaarset blokaadi või Möbitzi I tüüpi teise astme atrioventrikulaarset blokaadi. Vt allpool „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Bradüarütmia
Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 teatati ravi alustamise päeval kõrvaltoimena bradükardiast 1,5% etrasimoodiga ravitud patsientidest. Ravi 2. päeval teatati kõrvaltoimena bradükardiast 0,4% etrasimoodiga ravitud patsientidest. Bradükardiast teatati sagedamini EKG jälgimisel (vt lõik 5.1).

Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 teatati kõrvaltoimena esimese astme AV-blokaadist või Möbitzi I tüüpi teise astme AV-blokaadist ravi alustamise päeval 0,6% etrasimoodiga ravitud patsientidest. AV-blokaadi juhud olid peamiselt mööduvad ja asümptomaatilised. PR-intervalli pikenemisest teatati sagedamini EKG jälgimisel (vt lõik 5.1).

Infektsioonid
Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 oli infektsioonide üldine esinemissagedus ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus etrasimoodiga ravitavatel patsientidel võrreldav platseebot saanud patsientidel täheldatuga (vastavalt 18,8% *vs.* 17,7% ja 0,6% *vs.* 1,9%). Etrasimood suurendab kuseteede infektsioonide ja alumiste hingamisteede infektsioonide riski (vt tabel 1).

Lümfotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemine veres
Etrasimood blokeerib osaliselt ja pöörduvalt lümfotsüütide võimet lümfoidelunditest väljuda, vähendades lümfotsüütide arvu perifeerses vereringes (vt lõik 5.1). Nende etrasimoodiga ravitud patsientide osakaal, kellel lümfotsüütide arv vähenes alla 0,2 x 10^9/l, oli uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 3,5%. Need juhud ei toonud kaasa ravi lõpetamist. Etrasimood põhjustas pöörduvat neutrofiilide arvu vähenemist. Nende etrasimoodiga ravitud patsientide osakaal, kellel neutrofiilide arv vähenes alla 0,5 x 10^9/l, oli uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 0,2%. Need juhud ei toonud kaasa ravi lõpetamist.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 esines ALAT-i aktiivsuse suurenemist 5 korda ja rohkem või 3 korda ja rohkem üle ULN-i vastavalt 0,9% ja 4,0% etrasimoodiga ravitud patsientidest.

Enamik (75%) patsientidest, kellel ALAT suurenes rohkem kui 3 korda üle ULN-i, jätkasid ravi etrasimoodiga ja väärtused taandusid ravi ajal väiksemaks kui 3 korda ULN.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemise tagajärjel lõpetas ravi kokku 0,4% etrasimoodiga ravitud patsientidest.

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine hõlmab gammaglutamüüli transferaasi aktiivsuse suurenemist, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, ebanormaalset maksafunktsiooni, maksa haigusseisundit, kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt tabel 1).

Kõrgenenud vererõhk
Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 suurenes süstoolne vererõhk etrasimoodiga ravitud patsientidel keskmiselt ligikaudu 1...4 mm Hg ja diastoolne vererõhk ligikaudu 1...2 mm Hg. Vererõhu tõusu täheldati esimest korda pärast 2-nädalast ravi ja see jäi kogu ravi ajaks sellesse näidatud keskmisse vahemikku. Hüpertensioonist teatati kõrvaltoimena 2,1% etrasimoodiga ravitud patsientidest. Kõik juhud olid kerge kuni mõõduka raskusega.

Maakula turse
Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 teatati maakula tursest 0,4% etrasimoodiga ravitud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Etrasimoodi üleannustanud patsiente tuleb jälgida bradükardia nähtude ja sümptomite suhtes, vaja võib olla üleöö jälgimine. Regulaarselt tuleb mõõta südame löögisagedust, vererõhku ja teha EKG-d. Etrasimoodil puudub spetsiifiline antidoot. Etrasimoodi esile kutsutud südame löögisageduse vähenemist saab tagasi pöörata parenteraalselt manustatava atropiiniga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, sfingosiin-1-fosfaadi (s1p) retseptori modulaatorid, etrasimood, ATC-kood: L04AE05

Toimemehhanism

Etrasimood on sfingosiin-1-fosfaadi (*sphingosine-1-phosphate*, S1P) retseptori modulaator, mis seondub S1P-i retseptoritega 1, 4 ja 5 ($S1P_{1,4,5}$) ja mis on $S1P_1$ retseptoril tasakaalustatud G-valk ja beetaarrestiini agonist. Etrasimoodil on minimaalne aktiivsus $S1P_3$ retseptoril ja puudub aktiivsus $S1P_2$ retseptoril. Etrasimood blokeerib osaliselt ja pöörduvalt lümfotsüütide võimet lümfoidelunditest väljuda, vähendades lümfotsüütide arvu perifeerses vereringes ja seega vähendades aktiveeritud lümfotsüütide arvu kudedes.

Etrasimoodi ravitoime mehhanism ei ole haavandilise koliidi puhul teada, kuid võib hõlmata lümfotsüütide põletikukohtadesse migreerumise vähendamist. Etrasimoodi indutseeritud lümfotsüütide arvu vähenemine perifeerses vereringes avaldab diferentseeritud toimet leukotsüütide alapopulatsioonidele, kusjuures rakkude arvu vähenemine on suurem adaptiivses immuunvastuses osalevates rakkudes, mis teadaolevalt kutsuvad esile haavandilise koliidi puhul esinevad patoloogilised muutused. Etrasimoodil on minimaalne toime immuunseires osalevatele kaasasündinud immuunvastusega soetud rakkudele.

Farmakodünaamilised toimed

Südame löögisagedus ja rütm
Ravi alustamine etrasimoodiga võib põhjustada südame löögisageduse mööduvat vähenemist ja AV ülejuhte aeglustumist (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Uuringutes ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12 täheldati haavandilise koliidiga patsientidel 1. päeval bradükardiat 33% patsientidest (südame löögisagedus < 60 lööki minutis esimese 4 tunni jooksul) või märkimisväärset bradükardiat 2,5% patsientidest (südame löögisagedus < 50 lööki minutis). Ühelgi patsiendil ei esinenud pärast esimese annuse manustamist südame löögisagedust < 40 lööki minutis. Südame löögisageduse suurimat keskmist vähenemist täheldati 2...3 tundi pärast annuse manustamist. Keskmine (standardhälve) PR-intervalli muutus 4 tundi pärast etrasimoodi annuse manustamist 1. päeval oli manustamiseelsega võrreldes 5,5 ms (18,84). PR-intervalli pikenemist > 200 millisekundit registreeriti EKG-l 5,1% patsientidest ja suuremat pikenemist (> 230 ms) 1,8% patsientidest.

Lümfotsüütide ja neutrofiilide arvu vähenemine veres
Kliinilistes kontrolliga uuringutes vähenes lümfotsüütide keskmine arv 2. nädalaks uuringu algusega võrreldes ligikaudu 50% (lümfotsüütide keskmine ligikaudne arv veres 0,9 x 10^9/l), mis on kooskõlas toimemehhanismiga, ja lümfotsüütide arvu vähesus püsis ravi ajal üks kord ööpäevas manustatava etrasimoodiga. Kliinilistes kontrolliga uuringutes etrasimoodiga täheldati neutrofiilide arvu

vähenemist, keskmine neutrofiilide arv oli ravi ajal etrasimoodiga üldiselt normaalses vahemikus. Madalam neutrofiilide arv püsis ravi ajal etrasimoodiga ja oli pöörduv ravi katkestamisel.

Vähenes perifeerse vere B-rakkude [$CD19^+$] ja T-rakkude [$CD3^+$], T-abistaja- [$CD3^+CD4^+$] T-tsütotoksiliste [$CD3^+CD8^+$] rakkude alarühmade suurus, samas kui loomulike tapjarakkude ja monotsüütide arv ei vähenenud. T-abistajarakud olid etrasimoodi toime suhtes tundlikumad kui T-tsütotoksilised rakud.

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika mudeli põhjal taastus 90% patsientidest lümfotsüütide absoluutarv perifeerses veres normaalvahemikku 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Etrasimoodi efektiivsust hinnati kahes randomeeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus (ELEVATE UC 52 ja ELEVATE UC 12) mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel vanuses 16...80 aastat.

Mõlemasse uuringusse kaasati patsiendid, kel oli ravivastus ebapiisav või kadunud ühe või mitme järgnevalt loetletud ravimi puhul või nad ei talunud neid: suukaudsed aminosalitsülaadid, kortikosteroidid, tiopuriinid, Januse kinaasi (JAK) inhibiitorid või bioloogilised ravimid (nt TNF-i blokaator, integriinivastane või IL-12/23-vastane ravim). Uuringusse kaasatud patsientidel oli haavandilise koliidi diagnoos kinnitatud endoskoopia ja histopatoloogilise uuringuga, haiguskolle ulatus ≥ 10 cm päraku servast. Uuringusse kaasati ka ainult proktiidiga patsiendid, tingimusel et nad vastasid kõigile teistele kaasamiskriteeriumitele.

Uuringusse registreeritud patsientidel oli modifitseeritud Mayo skoor (*modified Mayo score*, mMS) 4...9 ning endoskoopia alamskoor (*endoscopic subscore*, ES) ≥ 2 ja pärasooleveritsuse (*rectal bleeding*, RB) alamskoor ≥ 1. Esmane hindamine põhines populatsioonil, kellel oli mMS 5...9. Kahte uuringusse kaasatud patsientide keskmine vanus oli 40 aastat, neist 3 (0,4%) patsienti oli alla 18-aastased ja 45 (6%) olid 65-aastased ja vanemad; 57% olid mehed, 82% olid valgenahalised ja 13% olid Aasia päritolu.

Uuringutesse kaasatud patsiendid võisid olla saanud haavandilise koliidi raviks samaaegselt järgmisi ravimeid: suukaudseid aminosalitsülaate stabiilses ööpäevases annuses ja/või suukaudseid kortikosteroide (≤ 20 mg prednisooni, ≤ 9 mg budesoniidi või võrdväärses koguses teist steroidi). Samaaegne ravi immunomodulaatorite, bioloogiliste ravimite, rektaalse 5-ASA või rektaalsete kortikosteroididega ei olnud lubatud.

ELEVATE UC 52
Uuring ELEVATE UC 52 oli induktsiooni- ja säilitusfaasis samade uuringurühmadega uuring, millesse randomeeriti kokku 433 patsienti suhtega 2 : 1 saama suukaudselt üks kord ööpäevas 2 mg etrasimoodi või platseebot. Patsiendid said neile määratud ravi kogu uuringu vältel.

Uuringu alguses oli uuringusse kaasatud patsientidel mMS-i mediaanväärtus 7; 8% patsientidest oli ainult proktiit. Kokku oli 30% patsientidest varem saanud bioloogilisi ravimeid / JAK-i inhibiitoreid; kokku 14% patsientidest oli varem saanud > 1 bioloogilist ravimit / JAK-i inhibiitorit ja 11% patsientidest oli varem saanud antiintegriine. Uuringu alguses sai 77% patsientidest suukaudseid aminosalitsülaate ja 31% patsientidest suukaudseid kortikosteroide.

Esmased kaastulemusnäitajad olid nende patsientide osakaal, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12. ja 52. nädalaks; kliiniline remissioon määratleti kui roojamissageduse (*stool frequency*, SF) alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega), RB alamskoor 0 ja ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus). Teisesed tulemusnäitajad olid muu hulgas nende patsientide osakaal, kes saavutasid endoskoopiliselt tuvastatava paranemise, sümptomaatilise remissiooni, limaskesta paranemise, kliinilise ravivastuse, kliinilise remissiooni ilma kortikosteroidideta ja püsiva kliinilise remissiooni. Esmane analüüs tehti mõõduka kuni raske aktiivse haigusega (mMS-i

väärtus 5...9) patsientidel 12. nädalal ja 52. nädalal (vt tabel 2).

Randomeeritud 433 patsiendist osales uuringus 12. nädalani vastavalt 91,7% etrasimoodiga ravi rühma ja 86,1% platseeborühma patsientidest. Alates 12. nädalast võisid patsiendid, kellel võrreldes uuringu algusega paranemist ei täheldatud või kellel olid täidetud haiguse halvenemise kriteeriumid, uuringuarsti äranägemisel uuringus osalemise lõpetada ja jätkata avatud jätku-uuringus. Selles kogu ravi läbivas uuringus lõpetasid 52. nädalal ravi vastavalt 55,7% etrasimoodirühma ja 31,9% platseeborühma patsientidest.

Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas oluliselt suurem nende patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks ja 52. nädalaks kliinilise remissiooni, endoskoopiliselt tuvastatava paranemise, sümptomaatilise remissiooni, limaskesta paranemise ning 52. nädalaks kliinilise remissiooni ilma kortikosteroidideta ja püsiva kliinilise remissiooni (vt tabel 2).

Tabel 2. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal ja 52. nädalal uuringus ELEVATE UC 52

	Platseebo N = 135		**Etrasimood 2 mg N = 274**		**Ravi erinevus (95% CI)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
12. nädala tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon[b]	**10**	**7%**	**74**	**27%**	**20% (13%, 27%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	9/93	10%	60/194	31%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	1/42	2%	14/80	18%	
Endoskoopiliselt tuvastatud paranemine[c]	**19**	**14%**	**96**	**35%**	**21% (13%, 29%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	17/93	18%	76/194	39%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	2/42	5%	20/80	25%	
Sümptomaatiline remissioon[d]	**29**	**22%**	**126**	**46%**	**25% (15%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	22/93	24%	101/194	52%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	7/42	17%	25/80	31%	
Limaskesta paranemine[e]	**6**	**4%**	**58**	**21%**	**17% (11%, 23%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	6/93	7%	47/194	24%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	0/42	0%	11/80	14%	
Kliiniline ravivastus[f]	**46**	**34%**	**171**	**62%**	**28% (19%, 38%)[l]**

	Platseebo N = 135		Etrasimood 2 mg N = 274		Ravi erinevus (95% CI)[a]
	n	%	n	%	
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	35/93	38%	132/194	68%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	11/42	26%	39/80	49%	
52. nädala tulemusnäitajad					
Kliiniline remissioon[b]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	7/93	8%	71/194	37%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	2/42	5%	17/80	21%	
Endoskoopiliselt tuvastatud paranemine[c]	**14**	**10%**	**102**	**37%**	**27% (19%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	12/93	13%	78/194	40%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	2/42	5%	24/80	30%	
Sümptomaatiline remissioon[d]	**25**	**19%**	**119**	**43%**	**25% (16%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	19/93	20%	97/194	50%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	6/42	14%	22/80	28%	
Limaskesta paranemine[e]	**11**	**8%**	**73**	**27%**	**18% (11%, 25%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	10/93	11%	55/194	28%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	1/42	2%	18/80	23%	
Kliiniline ravivastus[f]	**31**	**23%**	**132**	**48%**	**25% (16%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	25/93	27%	103/194	53%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	6/42	14%	29/80	36%	
Püsiv kliiniline remissioon[g]	**3**	**2%**	**49**	**18%**	**16% (11%, 21%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	2/93	2%	41/194	21%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	1/42	2%	8/80	10%	

	Platseebo N = 135		Etrasimood 2 mg N = 274		Ravi erinevus (95% CI)[a]
	n	%	n	%	
Kliiniline remissioon ilma kortikosteroidideta[h]	**9**	**7%**	**88**	**32%**	**25% (18%, 32%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	7/93	8%	71/194	37%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	2/42	5%	17/80	21%	
Kliiniline remissioon ilma kortikosteroidideta patsientidel, kes võtsid uuringu alguses kortikosteroide[i]	3/40	8%	27/87	31%	**23% (10%, 36%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	2/26	8%	22/59	37%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	1/14	7%	5/28	18%	
Sümptomaatiline remissioon ilma kortikosteroidideta[j]	25	19%	119	43%	**25% (16%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	19/93	20%	97/194	50%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	6/42	14%	22/80	28%	
Endoskoopiliselt tuvastatud paranemine, ilma kortikosteroidideta[k]	14	10%	101	37%	**26% (19%, 34%)[l]**
Varasem ravi bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga puudub	12/93	13%	78/194	40%	
Varem ravitud bioloogilise ravimiga / JAK-i inhibiitoriga	2/42	5%	23/80	29%	

[a] Ravierinevus (kohandatud stratifitseerimistegurite suhtes, milleks on: varasem ravi bioloogiliste ravimitega / JAK-i inhibiitoritega, kortikosteroidide kasutamine uuringu alguses ja mMS-i rühm uuringu alguses).
[b] Kliiniline remissioon määratleti kui SF-i alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega), RB alamskoor 0 ja ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus).
[c] Endoskoopiliselt tuvastatav paranemine määratleti kui ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus).
[d] Sümptomaatiline remissioon määratleti kui SF-i alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega) ja RB alamskoor 0.
[e] Limaskesta paranemine määratleti kui ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus) koos histoloogilise remissiooniga (Geboesi indeksi skoor < 2,0, mis näitab neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päriskihis, eosinofiilide arvu mittesuurenemist ja krüptide hävimise, erosioonide, haavandite või granulatsioonikoe puudumist).
[f] Kliiniline ravivastus määratleti kui mMS-i ≥ 2-punktiline ja ≥ 30%-line vähenemine võrreldes uuringu algusega ja RB alamskoori ≥ 1-punktiline vähenemine võrreldes uuringu algusega või RB absoluutne alamskoor ≤ 1.
[g] Püsiv kliiniline remissioon määratleti kui kliiniline remissioon nii 12. nädalal kui ka 52. nädalal.
[h] Kliiniline remissioon ilma kortikosteroidideta määratleti kui kliiniline remissioon 52. nädalal ilma kortikosteroidide kasutamiseta vähemalt 12 nädala jooksul vahetult enne 52. nädalat.
[i] Kliiniline remissioon ilma kortikosteroidideta patsientidel, kes võtsid uuringu alguses kortikosteroide, määratleti kui uuringu alguses kortikosteroididega ravi saanud patsientidel kliiniline remissioon 52. nädalal ilma kortikosteroidide kasutamiseta vähemalt 12 nädala jooksul vahetult enne 52. nädalat.
[j] Sümptomaatiline remissioon ilma kortikosteroidideta määratleti kui SF-i alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega) ja RB alamskoor 0 vähemalt 12 nädala jooksul vahetult enne 52. nädalat.

[k] Endoskoopiliselt tuvastatav paranemine ilma kortikosteroidideta määratleti kui ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus) vähemalt 12 nädala jooksul vahetult enne 52. nädalat.
[l] p < 0,001.

mMS-i skoori 4 täiendav analüüs
Efektiivsuse tulemused patsientidel, kellel oli mMS-i skoor 4 (sh ES ≥ 2 ja RB alamskoor ≥ 1), olid kooskõlas esmase analüüsi tulemustega.

Ainult proktiidiga patsiendid
Uuringu alguses ainult proktiidiga patsientide hulgas oli kliinilise remissiooni saavutanute osakaal suurem etrasimoodiga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel nii 12. nädalal (46% *vs.* 29%) kui ka 52. nädalal (42% *vs.* 14%).

Sümptomaatilise paranemise varane algus
Esimesel uuringuvisiidil (2. nädalal) oli sümptomaatilise remissiooni saavutanute osakaal suurem etrasimoodiga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel (16% *vs.* 11%). Võrreldes platseeborühmaga oli etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem nende osakaal, kes olid 4. nädalaks saavutanud täieliku sümptomaatilise remissiooni (määratletud kui SF-i alamskoor 0 ja RB alamskoor 0) (11% *vs.* 4%).

Endoskoopiline ja histoloogiline hindamine
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine (endoskoopiliselt tuvastatud remissioon) määratleti kui ES 0. Platseebot saanud patsientidega võrreldes oli endoskoopiliselt tuvastatud remissiooni saavutanute osakaal etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem 12. nädalaks (15% *vs.* 4%), 52. nädalaks (26% *vs.* 6%) ja nii 12. kui ka 52. nädalaks (11% *vs.* 2%).

Platseebot saanud patsientidega võrreldes oli endoskoopiliselt tuvastatud remissiooni ja Geboesi histoloogilise skoori < 2,0 (mis näitab neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päriskihis, eosinofiilide arvu mittesuurenemist ja krüptide hävimise, erosioonide, haavandite või granulatsioonikoe puudumist) saavutanute osakaal etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem 12. nädalal (11% *vs.* 2%) ja 52. nädalal (18% *vs.* 5%).

Kõhuvalu ja roojamispakitsus
Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli 12. nädalal etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem nende osakaal, kellel ei olnud kõhuvalu (27% *vs.* 13%) ega roojamispakitsust (19% *vs.* 7%). Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli 52. nädalal etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem nende osakaal, kellel ei olnud kõhuvalu (22% *vs.* 7%) ega roojamispakitsust (19% *vs.* 8%).

Põletikulise soolehaiguse küsimustik
Etrasimoodiga ravitud patsientidel paranes põletikulise soolehaiguse küsimustiku (*inflammatory bowel disease questionnaire*, IBDQ) üldskoor võrreldes uuringu algusega rohkem kui platseebot saanud patsientidel. Etrasimoodiga ravitud patsientidel oli võrreldes platseebot saanud patsientidega IBDQ üldskoori muutus 12. nädalal võrreldes uuringu algusega vastavalt 42,8 ja 27,4 ning IBDQ üldskoori muutus 52. nädalal võrreldes uuringu algusega vastavalt 55,8 ja 38,1.

ELEVATE UC 12
Uuringusse ELEVATE UC 12 randomeeriti kokku 354 patsienti suhtega 2 : 1 saama suukaudselt üks kord ööpäevas 2 mg etrasimoodi või platseebot.

Uuringu alguses oli uuringusse kaasatud patsientidel mMS-i mediaanväärtus 7; 5,6% patsientidest oli mMS-i väärtus 4, 67%-l oli mMS-i väärtus 5...7 (mõõdukalt aktiivne haigus) ja 27,4%-l oli mMS-i väärtus > 7 (raskelt aktiivne haigus). 8%-l uuringusse kaasatud patsientidest oli ainult proktiit. Kokku oli 33% patsientidest varem saanud bioloogilisi ravimeid / JAK-i inhibiitoreid; kokku 18% patsientidest oli varem saanud > 1 bioloogilist ravimit / JAK-i inhibiitorit ja 12% patsientidest oli varem saanud antiintegriine. Uuringu alguses sai 83% patsientidest suukaudseid aminosalitsülaate ja 28% patsientidest suukaudseid kortikosteroide.

Randomeeritud 354 patsiendist osales uuringus 12. nädalani vastavalt 89,5% etrasimoodirühma ja 88,8% platseeborühma patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks kliinilise remissiooni. Teisesed tulemusnäitajad olid muu hulgas nende patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks endoskoopiliselt tuvastatava paranemise, sümptomaatilise remissiooni, limaskesta paranemise ja kliinilise ravivastuse. Esmane analüüs tehti mõõduka kuni raske aktiivse haigusega (mMS-i väärtus 5...9) patsientidel 12. nädalal (vt tabel 3).

Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas oluliselt suurem nende patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks kliinilise remissiooni, endoskoopiliselt tuvastatava paranemise, sümptomaatilise remissiooni ja limaskesta paranemise (vt tabel 3).

Tabel 3. Efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal 12. nädalal uuringus ELEVATE UC 12

Tulemusnäitajad	**Platseebo N = 112**		**Etrasimood 2 mg N = 222**		**Ravierinevus (95% CI)[a]**
	n	**%**	**n**	**%**	
Kliiniline remissioon[b]	**17**	**15%**	**55**	**25%**	**10% (1%, 18%)[g]**
Varasem ravi bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga puudub	12/74	16%	41/148	28%	
Varem ravitud bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga	5/38	13%	14/74	19%	
Endoskoopiliselt tuvastatud paranemine[c]	**21**	**19%**	**68**	**31%**	**12% (3%, 21%)[g]**
Varasem ravi bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga puudub	14/74	19%	51/148	35%	
Varem ravitud bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga	7/38	18%	17/74	23%	
Sümptomaatiline remissioon[d]	**33**	**30%**	**104**	**47%**	**17% (7%, 28%)[g]**
Varasem ravi bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga puudub	23/74	31%	73/148	49%	
Varem ravitud bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga	10/38	26%	31/74	42%	
Limaskesta paranemine[e]	**10**	**9%**	**36**	**16%**	**7% (1%, 14%)[g]**
Varasem ravi bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga puudub	8/74	11%	28/148	19%	
Varem ravitud bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga	2/38	5%	8/74	11%	
Kliiniline ravivastus[f]	**46**	**41%**	**138**	**62%**	**21% (10%, 32%)[h]**
Varasem ravi bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga puudub	32/74	43%	97/148	66%	
Varem ravitud bioloogilise ravimi / JAK-i inhibiitoriga	14/38	37%	41/74	55%	

[a] Ravierinevus (kohandatud stratifitseerimistegurite suhtes, milleks on: varasem ravi bioloogiliste ravimitega / JAK-i inhibiitoritega, kortikosteroidide kasutamine uuringu alguses ja mMS-i rühm uuringu alguses).
[b] Kliiniline remissioon määratleti kui SF-i alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega), RB alamskoor 0 ja ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus).
[c] Endoskoopiliselt tuvastatav paranemine määratleti kui ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus).
[d] Sümptomaatiline remissioon määratleti kui SF-i alamskoor 0 (või 1 koos ≥ 1-punktilise vähenemisega võrreldes uuringu algusega) ja RB alamskoor 0.

[e] Limaskesta paranemine määratleti kui ES ≤ 1 (välja arvatud rabedus) koos histoloogilise remissiooniga (Geboesi indeksi skoor < 2,0, mis näitab neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päriskihis, eosinofiilide arvu mittesuurenemist ja krüptide hävimise, erosioonide, haavandite või granulatsioonikoe puudumist).
[f] Kliiniline ravivastus määratleti kui mMS-i ≥ 2-punktiline ja ≥ 30%-line vähenemine võrreldes uuringu algusega ja RB alamskoori ≥ 1-punktiline vähenemine võrreldes uuringu algusega või RB absoluutne alamskoor ≤ 1.
[g] $p < 0,05$.
[h] $p < 0,001$.

mMS-i skoori 4 täiendav analüüs
Efektiivsuse tulemused patsientidel, kellel oli mMS-i skoor 4 (sh ES ≥ 2 ja RB alamskoor ≥ 1), olid kooskõlas esmase analüüsi tulemustega.

Ainult proktiidiga patsiendid
Uuringu alguses ainult proktiidiga patsientide hulgas oli kliinilise remissiooni saavutanute osakaal 12. nädalal suurem etrasimoodiga ravitud patsientidel kui platseebot saanud patsientidel (39% *vs.* 8%).

Sümptomaatilise paranemise varane algus
Võrreldes platseeborühmaga oli etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem nende osakaal, kes olid 4. nädalaks saavutanud sümptomaatilise remissiooni (28% *vs.* 16%) ja täieliku sümptomaatilise remissiooni (määratletud kui SF-i alamskoor 0 ja RB alamskoor 0) (12% *vs.* 4%).

Endoskoopiline ja histoloogiline hindamine
Limaskesta endoskoopilise pildi normaliseerumine (endoskoopiliselt tuvastatud remissioon) määratleti kui ES 0. Endoskoopiliselt tuvastatud remissiooni saavutanute osakaal 12. nädalal oli etrasimoodiga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanud patsientidel (17% *vs.* 8%).

Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli 12. nädalal endoskoopiliselt tuvastatud remissiooni ja Geboesi histoloogilise skoori < 2,0 (mis näitab neutrofiilide puudumist epiteeli krüptides või limaskesta päriskihis, eosinofiilide arvu mittesuurenemist ja krüptide hävimise, erosioonide, haavandite või granulatsioonikoe puudumist) saavutanute osakaal etrasimoodiga ravitud patsientidel suurem (10% *vs.* 5%).

Kõhuvalu ja roojamispakitsus
Võrreldes platseebot saanud patsientidega oli 12. nädalal etrasimoodiga ravitud patsientide hulgas suurem nende osakaal, kellel ei olnud kõhuvalu (32% *vs.* 18%) ega roojamispakitsust (21% *vs.* 12%).

Põletikulise soolehaiguse küsimustik
Etrasimoodiga ravitud patsientidel paranes IBDQ üldskoor võrreldes uuringu algusega rohkem kui platseebot saanud patsientidel. Etrasimoodiga ravitud patsientidel oli võrreldes platseebot saanud patsientidega IBDQ üldskoori muutus 12. nädalal võrreldes uuringu algusega vastavalt 47,5 ja 30,2.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada etrasimoodiga läbi viidud uuringute tulemused haavandilise koliidiga laste ühe või mitme alarühma kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast etrasimoodi suukaudse üksikannuse manustamist suurenesid C_{max} ja AUC uuritud annustevahemikus (0,1...5 mg) ligikaudu annusega proportsionaalselt. Pärast mitme annuse manustamist suurenesid keskmine C_{max} ja AUC veidi rohkem kui annusega proportsionaalselt vahemikus 0,7...2 mg. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse plasmas 7 päeva jooksul pärast 2 mg manustamist üks kord ööpäevas; keskmine C_{max} on 113 ng/ml ja AUC_{tau} on 2163 h*ng/ml. Etrasimoodi hinnanguline kumulatsioonisuhe tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on ligikaudu 2...3-kordne. Etrasimoodi farmakokineetika oli tervetel ja haavandilise koliidiga osalejatel sarnane.

Imendumine

Pärast etrasimoodi sisaldava toimeainet kiiresti vabastava ravimvormi suukaudset manustamist on plasmas maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) saavutamiseks kulunud aeg (T_{max}) ligikaudu 4 tundi (vahemikus 2...8 tundi). Suure permeaabluse ja roojaga muutumatul kujul eritunud etrasimoodi suhteliselt väikese koguse (11,2% manustatud radioaktiivsest annusest) põhjal saab järeldada, et etrasimoodi imendumine on ulatuslik.

Toidu mõju
Toidu tarbimisel võib imendumine veidi aeglustuda (T_{max}-i mediaanväärtus suurenes 2 tunni võrra). Toit ei avalda mõju etrasimoodi ekspositsiooni näitajatele (C_{max} ja AUC); seega võib etrasimoodi manustada söögiaegadest sõltumata.

Jaotumine

Etrasimoodi jaotumisel organismi kudedesse on keskmine näiv jaotusruumala (Vz/F) suukaudse manustamise korral 66 liitrit. Etrasimood seondub ulatuslikult inimese plasmavalkudega (97,9%), peamiselt albumiiniga, ja jaotub põhiliselt täisvere plasmafraktsioonis (vere/plasma suhe on 0,7).

Biotransformatsioon

Etrasimoodi metabolism toimub ulatuslikult CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) ja CYP3A4 (22%) vahendusel, metabolismis osalevad vähesel määral ka CYP2C19 ja CYP2J2. Põhiline plasmas ringlev komponent on muutumatul kujul etrasimood ja peamised metaboliidid M3 ja M6. Enamik (> 90%) S1P-ga seotud farmakoloogilisest toimest on seotud etrasimoodi enda toimega. Etrasimoodi ainevahetus toimub ulatuslikult oksüdatsiooni, dehüdrogeenimise ja UGT-de (uridiindifosfaatglükuronosüüli transferaas, *uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) ja sulfotransferaaside abil konjugeerimise teel.

Etrasimood ei ole P-gp (P-glükoproteiin), BCRP (rinnavähi resistentsusvalk, *breast cancer resistance protein*), OATP1B1/3 (orgaanilisi anioone transportiv polüpeptiid, *organic anion-transporting polypeptide*), OAT1/3 ega OCT1/2 (orgaaniliste katioonide transporter, *organic cation transporter*) transporterite substraat. On ebatõenäoline, et neid transportereid inhibeerivad ravimpreparaadid mõjutavad etrasimoodi farmakokineetikat.

Eritumine

Pärast suukaudset manustamist oli näiv kliirens tasakaalukontsentratsiooni tingimustes (CL/F) ligikaudu 1 l/h. Etrasimoodi keskmine efektiivne plasmast eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on ligikaudu 30 tundi.

Eritumine
Etrasimood eritub peamiselt maksa kaudu – 82% kogu radioaktiivsest annusest eritus roojaga ja 4,89% uriiniga. Muutumatul kujul etrasimoodi tuvastati ainult roojas, aga mitte uriinis.

Etrasimoodi toime muudele ravimpreparaatidele

In vitro uuringutes leiti, et etrasimoodi soovitatava annuse 2 mg üks kord ööpäevas manustamisel ei teki tõenäoliselt kliiniliselt olulisi koostoimeid CYP ega membraani transporteritega.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Neerukahjustus
Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, sest C_{max} ja AUC olid raske neerukahjustusega patsientidel normaalse neerufunktsiooniga patsientidel täheldatutega sarnased (vt lõik 4.2). Raske neerukahjustuse rühm hõlmas kahte patsiendi, kellel oli eGFR ≤ 29 ml/min (ei saanud

hemodialüüsi) ning 6 lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsienti, kes said enne etrasimoodi manustamist hemodialüüsi. Pärast etrasimoodi manustamist tehtud hemodialüüsi mõju ei ole hinnatud.

Maksakahjustus
Etrasimood on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel. Kerge ega mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.2). Uuritud ühekordse 2 mg annuse puhul on etrasimoodi AUC üldparameetrid kerge, mõõduka ja raske maksakahjustusega patsientidel vastavalt 13%, 29% ja 57% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Eakad
Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitasid, et üle 65-aastastel patsientidel (n = 40 (3,7%) patsientidest olid vanuses ≥ 65 aastat) ei avaldanud vanus mõju etrasimoodi farmakokineetikale. Eakatel ja noorematel patsientidel ei ole farmakokineetika oluliselt erinev.

Kehakaal
Patsientidel kehakaaluga ≥ 40 kg ei mõjuta kehakaalu erinevus etrasimoodi 2 mg süsteemset ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral. Patsientidel kehakaaluga alla 40 kg võib eeldada ekspositsiooni ligikaudu 1,5-kordset suurenemist (vt lõik 4.2).

Sugu, rass ja etniline päritolu
Populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemused näitasid, et sugu, rass ja etniline päritolu ei avaldanud kliiniliselt olulist mõju etrasimoodi farmakokineetikale.

Lapsed
Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ennustati haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel ja vanematel noorukitel (16...< 18-aastased) etrasimoodi sarnast ekspositsiooni.

Etrasimoodi manustamise kohta lastele ja noorukitele vanuses alla 16 aasta andmed puuduvad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised uuringud ei näidanud etrasimoodi kahjulikku toimet inimesele, v.a järgmine erand: 3- ja 9-kuulistes korduvtoksilisuse uuringutes koertel täheldati muutusi vasakut vatsakest varustavates pärgarterites (keskkesta hüpertroofia/hüperplaasia) ekspositsioonide korral, mille puhul oli AUC ≥ 24-kordne võrreldes inimestele soovitatava maksimaalse annusega saavutatavaga. Selle leiu olulisust inimestele ei ole kindlaks tehtud. Lisaks uuriti inimese kõige levinumate metaboliitide (M3 ja M6) ekspositsiooni ainult rottidel. Selle tähtsus inimestele ei ole selge.

<u>Fertiilsus ja reproduktsioonitoksilisus</u>

Etrasimood ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust kuni kõige suuremate analüüsitud annusteni, mille korral oli isasloomadel ekspositsioon ligikaudu 467 korda ja emasloomadel 21 korda suurem kui süsteemne ekspositsioon inimestel soovitatava maksimaalse annuse kasutamise korral.

Etrasimoodi igapäevane manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi ajal põhjustas embrüote implantatsioonijärgset hukkumist, vähendades sellest lähtuvalt eluvõimeliste loodete arvu, ja emasloomale mittetoksiliste annuste puhul esines loodetel väliseid, vistseraalseid ja/või skeleti väärarendeid ja variatsioone. Rottidel täheldati väärarendeid kõige väiksemate analüüsitud annustega, mille puhul oli AUC emasloomade plasmas ligikaudu 5 korda suurem kui inimestele soovitatava maksimaalse annusega saavutatav. Küülikutel oli kahjulike toimeteta annuse (2 mg/kg ööpäevas) puhul ekspositsioon inimestele soovitatava annusega 2 mg ööpäevas võrreldes ligikaudu 0,8-kordne.

Pärast etrasimoodi suukaudset manustamist rottidele üks kord ööpäevas kogu tiinuse ja laktatsiooni ajal täheldati poegade keskmise kehakaalu vähenemist, poegade eluvõimelisuse vähenemist ning F1-põlvkonna poegade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime (implantatsioonide arvu vähenemine ja loodete implantatsioonieelne hukkumine) vähenemist. Emasloomadel täheldatud ekspositsioon (AUC) plasmas oli väikseima uuritud annuse puhul võrdne (1,1-kordne) inimestel pärast soovitatud annuse

manustamist täheldatuga. Etrasimoodi tuvastati F1-põlvkonna poegade plasmas, mis näitab ekspositsiooni teket lakteerivate emasloomade piimast.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Magneesiumstearaat (E470b)
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

Tableti kate

Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133)
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E132)
Tartrasiini alumiiniumlakk (E102)
Makrogool 4000 (E1521)
Polüvinüülalkohol (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudel, mis on suletud polüpropüleenkorgiga; desikant on integreeritud korki. Pakendi suurus: 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Alumiiniumblister, mis on lamineeritud orienteeritud polüamiinist (oPA) õhukesele kilele ning millesse on integreeritud desikandikiht (HDPE/LDPE (*low-density polyethylene*, väikese tihedusega polüetüleen)), alumiiniumist/LDPE kattega. Pakendi suurus: 28 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Almac Pharma Services (lreland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Iirimaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne etrasimoodi turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama koolitusprogrammi sisu ja vormi, sh teabe edastamise kanalid, levitusviisid ja programmi mis tahes muud aspektid riikliku pädeva ametiga.

Programmi põhieesmärk on suurendada teadlikkust ravimpreparaadi olulistest tuvastatud ja võimalikest riskidest, eriti maakula tursest, sümptomaatilisest bradükardiast (sh juhtehäiretest), tõsistest oportunistlikest infektsioonidest, pahaloomulistest kasvajatest, embrüofetaalsest toksilisusest, tõsisest maksakahjustusest ja neuroloogilistest kõrvaltoimetest (PRES või krambihoog).

Müügiloa hoidja tagab, et kõigis liikmesriikides, kus etrasimoodi turustatakse, on kõigil ravimit määrata võivatel tervishoiutöötajatel juurdepääs järgmistele koolituspakettidele või see antakse neile:

- Tervishoiutöötaja kontroll-loend
- Juhend patsiendile/hooldajale
- Patsiendikaart rasedusega seotud teabe kohta

Tervishoiutöötaja kontroll-loend
Tervishoiutöötaja kontroll-loend peab sisaldama järgmisi olulisi teemasid:

Enne esimese annuse manustamist
Loend enne etrasimoodiga ravi alustamist tehtavatest analüüsidest ja läbivaatustest:

- Olemasolevate südamega seotud kõrvalekallete hindamiseks tuleb kõigile patsientidele teha elektrokardiogramm (EKG).
- Etrasimoodi ei tohi kasutada patsientidel:
  - kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud müokardiinfarkti, ebastabiilset stenokardiat, ajuinsulti, transitoorset isheemilist atakki (TIA), hospitaliseerimist vajanud südamepuudulikkuse dekompensatsiooni või NYHA III/IV klassi südamepuudulikkust;
  - kellel on anamneesis või praegu Möbitzi II tüüpi teise astme või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom või sinoatriaalne blokaad, v.a juhul, kui patsiendil on toimiv südamestimulaator.
- Sümptomaatilise bradükardia või teiste olemasolevate südamehaigustega patsientidel tuleb konsulteerida kardioloogiga üldise kasu-riski suhte hindamiseks ja kõige asjakohasema jälgimisstrateegia valimiseks.
- Ettevaatlik peab olema etrasimoodi määramisel patsientidele, kes saavad ravimeid, mis teadaolevalt vähendavad südame löögisagedust.
- Etrasimoodi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on mis tahes aktiivne infektsioon või keda on vaktsineeritud nõrgestatud elusvaktsiiniga viimase 4 nädala jooksul.
- Peab olema hiljuti tehtud hemogramm, sealhulgas lümfotsüütide arvu määramine.
  - Etrasimoodi ei tohi kasutada patsientidel, kellel lümfotsüütide absoluutarv on $< 0{,}2 \times 10^9$/l.
- Saadaval peavad olema hiljutised andmed transaminaaside aktiivsuse ja bilirubiinisisalduse kohta.
  - Etrasimoodi ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.
- Rasestumisvõimelistel naistel peab rasedustest olema negatiivne ja patsiente tuleb nõustada seoses riskiga lootele. Kõikidele rasestumisvõimelistele naistele tuleb anda raseduse teabega seotud patsiendikaart.
  - Etrasimoodi ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Patsientidel, kellel on anamneesis suhkurtõbi, uveiit ja/või kellel on võrkkesta haigus ja seetõttu suurem maakula turse tekkerisk, soovitatakse teha oftalmoloogiline hindamine enne ravi alustamist.
  - Maakula tursega patsiendid ei tohi etrasimoodi kasutada.

Jälgimine ravi ajal ja pärast ravi
- Pärast esimest annust tuleb jälgida neid patsiente, kellel on südame löögisagedus rahuolekus < 50 lööki minutis, teise astme AV-blokaad (Möbitzi I tüüp) või anamneesis müokardiinfarkt või südamepuudulikkus:
  - nelja tunni jooksul sümptomaatilise bradükardia nähtude ja sümptomite (sh pearinglus) suhtes, igas tunnis pulssi ja vererõhku. Enne ja pärast seda neljatunnist perioodi on soovitatav teha EKG.
- Soovitatav on täiendav jälgimine, kui neljatunnise perioodi lõpus:

- on südame löögisagedus < 45 lööki minutis;
- on südame löögisageduse väärtus pärast annuse manustamist kõige väiksem, mis viitab sellele, et südame löögisageduse maksimaalne vähenemine ei pruugi olla veel toimunud;
- leitakse EKG-l tõendeid uue teise või suurema astme AV-blokaadi kohta;
- on QTc-intervall ≥ 500 ms.

- Soovitus mõõta ravi ajal regulaarselt vererõhku.
- Ravi taasalustamisel pärast katkestamist 7 või enamaks järjestikuseks päevaks võib kaaluda ravieelse EKG kordamist ja/või jälgimist, olenevalt esimese hindamise tulemustest, patsiendi karakteristikute muutumisest ja katkestuse kestusest.
- Soovitus hinnata ravi ajal perioodiliselt hemogrammi.
- Kui patsiendil tekib tõsine infektsioon, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Arstid peavad olema eriti valvsad PML-ile viidata võivate kliiniliste sümptomite või seletamatute neuroloogiliste leidude suhtes. PML-i kahtluse korral tuleb etrasimoodiga ravi katkestada kuni PML-i välistamiseni asjakohase diagnoosiva hindamisega.
- Immuunsüsteemile avalduda võivate aditiivsete toimete riski tõttu tuleb etrasimoodi ja kasvajavastaste, immunomoduleerivate või immunosupressiivsete ravimite (sh kortikosteroidide) samaaegsel manustamisel patsientidele olla ettevaatlik.
- Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida etrasimoodiga ravi ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist etrasimoodiga.
- Maksaensüümide aktiivsust tuleb kontrollida ravi 1., 3., 6., 9. ja 12. kuul ja seejärel perioodiliselt. Kui saab kinnitust oluline maksakahjustus, tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada.
- Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama rasedusest hoidumiseks ravi ajal ja kuni vähemalt 14 päeva pärast ravi lõppu etrasimoodiga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedusteste tuleb regulaarselt korrata. Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi etrasimoodiga kohe lõpetada.
- Patsientidele, kellel on anamneesis suhkurtõbi, uveiit ja/või kellel on kaasuv võrkkesta haigus, tuleb teha **regulaarselt** oftalmoloogiline hindamine. Patsientidele tuleb teha oftalmoloogiline hindamine, kui tekivad muutused nägemises.
- Maakula turse riskiteguriteta (nt anamneesis suhkurtõbi, uveiit ja/või võrkkesta haigus) patsientidel on soovitatav teha silmapõhja, sh maakula, oftalmoloogiline hindamine 3…4 kuu jooksul pärast ravi alustamist etrasimoodiga (sellel ajavahemikul teatati etrasimoodi manustamisega seotud juhtudest) ja alati, kui ravi ajal etrasimoodiga ilmnevad muutused nägemises.
- Pahaloomuliste nahakasvajate vältimiseks tuleb patsiente hoiatada, et nad ei viibiks päikese käes ilma kaitsevahendeid kasutamata. Need patsiendid ei tohi saada samaaegselt valgusravi UV-B-kiirgusega ega PUVA-valgus-keemiaravi.
- Patsiente tuleb nõustada PRES-i sümptomite osas. Kui patsiendil tekivad ootamatud neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid/nähud või mis tahes sümptomid, mis viitavad intrakraniaalse rõhu tõusule, või neuroloogilise seisundi halvenemine, tuleb teha täielik füüsiline ja neuroloogiline hindamine ja kaaluda MRT-uuringu tegemist. PRES-i kahtluse korral tuleb ravi etrasimoodiga lõpetada.

Juhend patsiendile/hooldajale

Juhend patsiendile/hooldajale peab sisaldama järgmisi olulisi teemasid:

- Etrasimoodi ei tohi kasutada patsientidel, kellel on südamelihaseinfarkt, ebastabiilne stenokardia, ajuinsult, transitoorne isheemiline atakk (TIA), hospitaliseerimist vajanud südamepuudulikkuse dekompensatsioon või NYHA III/IV klassi südamepuudulikkus viimase 6 kuu jooksul või kellel on anamneesis või praegu Möbitzi II tüüpi teise astme või kolmanda astme atrioventrikulaarne (AV) blokaad, siinussõlme nõrkuse sündroom või sinoatriaalne blokaad, v.a juhul, kui patsiendil on toimiv südamestimulaator.
- Patsientidele tuleb teha enne esimese annuse manustamist ravieelne EKG.
- Teatud südameprobleemidega patsientidel tuleb nelja tunni jooksul pärast etrasimoodi esimese annuse manustamist jälgida südame löögisagedust sümptomaatilise bradükardia nähtude ja sümptomite (sh peapööritus) suhtes, sealhulgas kontrollida pulssi ja vererõhku iga tunni järel. Nendele patsientidele tuleb teha ka EKG enne ja pärast neljatunnist perioodi.

- Patsiendid peavad informeerima oma arsti etrasimoodiga ravi katkestamisest 7 või enamaks järjestikuseks päevaks, sest ravi taasalustamisel võib olla vaja teha südame seisundi uus hindamine.
- Teave selle kohta, et tuleb teatada etrasimoodiga ravi alustamisel kohe nendest sümptomitest, mis viitavad madalale südame löögisagedusele (nt peapööritus, pearinglus, iiveldus või südamepekslemine). Ettevaatlik tuleb olla nende ravimite koosmanustamisel, mis aeglustavad südame löögisagedust. Patsiendid peavad igale arstile ütlema, et nad saavad ravi etrasimoodiga.
- Infektsioonide selliste nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad nii ravi ajal kui ka pärast ravi lõpetamist teadlikud olema, et nad teaksid tervishoiutöötaja poole pöörduda.
- Tõsise maksakahjustuse selliste nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, sh seletamatu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, väsimus, isutus või ikterus ja/või tume uriin.
- Etrasimoodi ei tohi kasutada raseduse ajal ega rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
  - Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal etrasimoodiga ja vähemalt 14 päeva pärast ravi lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
  - Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist etrasimoodiga olema negatiivse tulemusega rasedustest. Patsiendid peavad teavitama viivitamatult oma arsti, kui nad rasestuvad etrasimoodiga ravi ajal. Rasedusteste tuleb regulaarselt korrata.
- Maakula turse riskitegurite ja nähtude/sümptomite kirjeldus ja vajadus sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduda.
- Teave, et kahtlaste nahamuutuste täheldamisel tuleb sellest kohe oma arsti teavitada ja piirata kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega, kandes kaitserõivaid ja kasutades nahal regulaarselt päikesekaitsekreemi (suure päikesekaitsefaktoriga).
- PRES-i ja PML-i selliste nähtude/sümptomite kirjeldus, millest patsiendid peavad teadlikud olema, sh tugeva peavalu tekkimine, segasusetunne või krambihood ja nägemise kaotus.

Patsiendikaart rasedusega seotud teabe kohta
Patsiendikaart rasedusega seotud teabe kohta (rasestumisvõimelistele naistele) peab sisaldama järgmisi olulisi teemasid:
- Etrasimood on selle embrüotoksilise riski tõttu vastunäidustatud raseduse ajal ja rasestumisvõimelistele naistele, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Rasestumisvõimelistel naistel peab enne ravi alustamist olema negatiivne rasedustesti tulemus, nad peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt 14 päeva pärast ravi lõppu efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Rasedusteste tuleb regulaarselt korrata.
- Kui naine rasestub ravi ajal, tuleb ravi etrasimoodiga kohe lõpetada ja tuleb teha järelkontrolli läbivaatused.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Velsipity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
etrasimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab etrasimoodarginiini, mis vastab 2 mg etrasimoodile.

3. ABIAINED

Sisaldab tartrasiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

velsipity 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Velsipity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
etrasimodum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab etrasimoodarginiini, mis vastab 2 mg etrasimoodile.

3. ABIAINED

Sisaldab tartrasiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Velsipity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
etrasimodum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Müügiloa hoidja logo

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Velsipity 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
etrasimood (*Etrasimodum*)

▼Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Lisaks sellele infolehele annab arst teile ka patsiendikaardi, mis sisaldab olulist ohutusalast teavet, mida peate teadma. Kandke patsiendikaarti endaga kaasas.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Velsipity ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Velsipity võtmist
3. Kuidas Velsipityt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Velsipityt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Velsipity ja milleks seda kasutatakse

Velsipity sisaldab toimeainet etrasimoodi, mis kuulub selliste ravimite rühma, mida nimetatakse sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoriteks.

Velsipityt kasutatakse mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 16-aastastel ja vanematel noorukitel ja täiskasvanutel. Haavandiline koliit on põletikuline jämesoolehaigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie organism ei reageeri nendele ravimitele piisavalt või te ei saa neid ravimeid võtta, võidakse teile anda haiguse nähtude ja sümptomite vähendamiseks Velsipityt.

Velsipity toimeaine etrasimood hoiab ära lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) liikumise lümfisõlmedest (organismi immuunsüsteemi osa, mis sisaldab lümfotsüüte) verre. Lümfotsüüdid osalevad haavandilise koliidi arenemisega seotud põletiku tekkes. Vähendades lümfotsüütide arvu jämesoole ümbruses ringlevas veres, aitab etrasimood vähendada soolepõletikku ja haigusega seotud sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Velsipity võtmist

Velsipityt ei tohi võtta
- kui olete etrasimoodi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui tervishoiutöötaja on teile öelnud, et teil on tugevalt nõrgenenud immuunsüsteem;
- kui teil on olnud südameinfarkt, ebastabiilne stenokardia (valu rinnus, mida põhjustab südame verevarustuse häire, mis esineb rahuolekus või ilma ilmselge põhjuseta), ajuinsult, transitoorne

isheemiline atakk (TIA, mida nimetatakse ka miniinsuldiks) või teil on viimase 6 kuu jooksul esinenud teatud tüüpi rasket südamepuudulikkust;
- kui teil on teatud tüüpi arütmia (südame ebakorrapärane või ebanormaalne löögisagedus), kontrollib arst enne ravi alustamist teie südant;
- kui teil on raske äge infektsioon või aktiivne krooniline infektsioon, nt hepatiit (maksapõletik) või tuberkuloos;
- kui teil on vähkkasvaja;
- kui teil on tõsine maksaprobleem;
- kui te olete rase või rasestumisvõimeline naine, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne Velsipity võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui
- teie südame löögisagedus on aeglane või võtate või olete hiljuti võtnud südame löögisagedust vähendavaid ravimeid (nt beetablokaatoreid või kaltsiumikanali blokaatoreid);
- teil on kunagi olnud ajuinsult või teised ajuveresoontega seotud haigused;
- teil on maksaprobleemid;
- teil on nakkus (infektsioon);
- teil on vähe lümfotsüüte (vere teatud tüüpi valgeliblede);
- teid on hiljuti vaktsineeritud või plaanite lasta end vaktsineerida;
- teil on kunagi olnud nägemisprobleeme või muid sümptomeid, mis on seotud vedeliku kogunemisega silma tagaossa;
- teil on silmapõletik;
- teil on suhkurtõbi (mis võib põhjustada silmaprobleeme);
- teil on kõrge vererõhk;
- teil on raske kopsuhaigus, nt kopsufibroos (kudede armistumise ja paksenemisega kopsukahjustus), astma või krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (teatud tüüpi kopsuhaigus, mida iseloomustab kopsukoe püsiv kahjustus).

Südame aeglane löögisagedus ja ebakorrapärane südamerütm
Enne Velsipity võtmise alustamist kontrollib arst elektrokardiogrammi (EKG, südame elektrilise aktiivsuse uuring) abil teie südant, sest ravi alustamisel võib Velsipity ajutiselt põhjustada südame löögisageduse aeglustumist ja südame muid rütmihäireid. Sellisel juhul võite tunda peapööritust või väsimust või tunda teadlikult oma südamelööke või vererõhk võib alaneda. Kui need toimed on rasked, teatage neist oma arstile, sest võite kohe vajada ravi. Kui te taasalustate ravi pärast selle katkestamist 7 või enamaks järjestikuseks päevaks, võib arst EKG-ga uuesti teie südant kontrollida.

Kui teil on teatud südamehaigus, jälgib arst teid ka vähemalt 4 esimese tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist. Pärast Velsipity esimese annuse võtmist palub arst teil jääda 4 tunniks haiglasse või kliinikusse ning mõõdab iga tund teie pulssi ja vererõhku. Enne Velsipity esimese annuse võtmist ja pärast neljatunnist jälgimisperioodi tuleb teile teha EKG. Kui pärast neljatunnist perioodi on teie südame löögisagedus väga aeglane või aeglustub või kui EKG-s täheldatakse kõrvalekaldeid, võidakse teid jälgida kauem, kuni need kõrvalekalded on taandunud.

Kõrge vererõhk
Kuna Velsipity võib tõsta vererõhku, võib arst soovida regulaarselt vererõhku mõõta.

Nakkused
Velsipity vähendab vere valgeliblede (eriti lümfotsüütide) arvu. Vere valgelibled võitlevad nakkuste (infektsioonide) vastu. Velsipity võtmise ajal (ja ligikaudu kuni 2 nädala jooksul pärast võtmise lõpetamist) võite suurema tõenäosusega saada mõne nakkuse ja juba olemasolevad nakkused võivad süveneda. Kui teil tekib nakkus, pidage nõu oma arstiga. Kui arvate, et teil on mingi nakkus või teil on palavik, gripitunne, vöötohatis või peavalu, millega kaasnevad kaelakangus ja valgustundlikkus, iiveldus, lööve ja/või segasus või krambihood (need võivad olla seen- või herpesviirusnakkuse põhjustatud meningiidi ja/või entsefaliidi sümptomid), võtke kohe ühendust oma arstiga, sest teie seisund võib olla tõsine ja eluohtlik.

Velsipityga sarnaste ravimite võtmisel on teatatud progressiivse hulgikoldelise leukoentsefalopaatia (*progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) juhtudest. PML on harva esinev aju viirusnakkus, mis võib põhjustada rasket puuet või lõppeda surmaga. PML-i sümptomid on muu hulgas nägemishäire, süvenev nõrkus, kohmakus, mälukaotus või segasus. Mis tahes nimetatud sümptomi tekkimisel pidage kohe nõu oma arstiga. Arst kaalub täiendavate analüüside tegemist selle seisundi hindamiseks ja lõpetab teie ravi Velsipityga, kui PML-i diagnoos on kinnitust leidnud.

Maakula turse
Velsipity võib põhjustada nägemisprobleemi, mida nimetatakse kollastähni (maakula, silma tagaosas asuva võrkkesta keskmise osa) turseks. Kui teil on suhkurtõbi, uveiit (silmavalge all oleva kihi uvea ehk silmamunasoonkesta põletik) või teatud teised silmaprobleemid, on maakula turse tekkerisk suurem. Kui teil on mõni nimetatud seisund, kontrollib arst teie nägemist enne ravi alustamist Velsipityga ja regulaarselt ravi ajal. Kui teil neid seisundeid ei ole, kontrollib arst teie nägemist 3…4 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Teatage oma arstile Velsipity võtmise ajal tekkivatest nägemise mis tahes muutustest.

Võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest:
- hägustumine või varjud vaatevälja keskel,
- tume ala vaatevälja keskel,
- valgustundlikkus,
- ebahariliku värviga (toonitud) nägemine.

Vähk
Velsipity nõrgestab teie immuunsüsteemi. See suurendab vähi, eriti nahavähi, tekkeriski. Velsipityga sarnaste ravimite võtmisel on teatatud nahavähi juhtudest. Kui täheldate nahal sõlmekesi (nt läikivad pärlisarnaseid sõlmekesi), laike või lahtisi haavandeid, mis nädalatega ei parane, pidage kohe nõu oma arstiga. Nahavähi sümptomid võivad muu hulgas olla nahakoe ebanormaalne vohamine või nahakoe muutused (nt ebatavalised sünnimärgid), mille värvus, kuju või suurus aja jooksul muutub. Nahavähi riski tõttu peate piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega, kandes kaitserõivaid ja kasutades nahal regulaarselt päikesekaitsekreemi (suure päikesekaitsefaktoriga).

Posterioorne pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)
Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) on seisund, mille korral aju paistetab üles. PRES-i sümptomiteks on peavalu, nägemishäired, teadlikkuse vähenemine, segasus ja krambid (krambihood). Kui teil tekib mõni neist sümptomitest, pidage kohe nõu oma arstiga.

Vaktsineerimised
Kui teid on vaja vaktsineerida, pidage enne nõu oma arstiga. Ravi ajal Velsipityga ei pruugi vaktsiinid toimida nii hästi, kui nad peavad. Teil soovitatakse kontrollida, et enne ravi alustamist oleksid teile kõik vajalikud vaktsineerimised tehtud. Nn elusvaktsiinid võivad esile kutsuda nakkuse, mida need vaktsiinid on mõeldud ennetama ja seetõttu tuleb neid manustada vähemalt 4 nädalat enne ravi alustamist Velsipityga või vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist Velsipityga.

Maksatalitluse analüüsid
Velsipity võib mõjutada teie maksatalitlust. Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad mis tahes järgmised sümptomid: nahk või silmavalged muutuvad kollakaks, uriin on ebanormaalselt tume (pruuni värvi), valu paremal pool kõhus, väsimus, söögiisu on väiksem kui tavaliselt või esineb seletamatu iiveldus ja oksendamine.

Maksatalitluse jälgimiseks teeb arst enne ravi alustamist, selle ajal ja pärast ravi vereanalüüse.

Kopsuprobleemid
Velsipity võib avaldada toimet kopsutalitlusele. Nende kõrvaltoimete tekkerisk on suurem raskete kopsuprobleemidega patsientidel.

Haavandilise koliidi muu ravi
Tavaliselt soovitab arst lõpetada haavandilise koliidi muu ravi, v.a kortikosteroidid (nt kortisoon) ja mesalasiin. Mõnda haavandilise koliidi ravimit võib kasutada ka teiste haigusseisundite korral. Teatage oma arstile kõikidest teistest ravimitest, mida te kasutate. Üleminekul varasemalt ravilt võib nakkuste tekkerisk immuunsüsteemi nõrgestava aditiivse toime (liittoime) tõttu olla teatud aja jooksul suurem. Ühtegi teist immuunsüsteemi nõrgestavat ravimit ei tohi võtta, välja arvatud juhul, kui arst on palunud teil seda teha.

Rasestumisvõimelised naised
Raseduse ajal kasutamisel võib Velsipity loodet kahjustada. Enne Velsipityga ravi alustamist selgitab arst teile riske ja palub teil teha rasedustesti, et veenduda, et te ei oleks rase. Arst annab teile patsiendikaardi, milles on selgitused, miks te ei tohi Velsipityga ravi ajal rasestuda. See sisaldab ka selgitusi, kuidas Velsipityga ravi ajal rasestumist vältida. Te peate kasutama ravi ajal ja vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõppu tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 2 „Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine“).

Kui midagi neist kehtib teie kohta, pidage enne Velsipity võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Lapsed ja noorukid
Ärge andke seda ravimit alla 16 aasta vanustele lastele ega noorukitele, sest Velsipityt ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Velsipity
Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest Velsipity manustamine võib mõjutada teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned ravimid mõjutada ka Velsipity toimet.

Eeskätt tuleb enne Velsipity võtmist arstile või apteekrile teatada, kui võtate või olete võtnud mõnda alltoodud ravimitest:
- ravimid südame löögisageduse ja vererõhu kontrolli all hoidmiseks (beetablokaatorid ja kaltsiumikanali blokaatorid); nende ravimite kasutamine võib tugevdada Velsipity toimet südame ebakorrapärasele rütmile;
- ravimid südamerütmi (antiarütmikumid) või südame löögisageduse kontrolli all hoidmiseks;
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid võimaliku liittoime tõttu immuunsüsteemile; nende ravimite kasutamine koos Velsipityga võib nõrgestada immuunsüsteemi;
- vaktsiinid; kui teid on vaja vaktsineerida, pidage nõu oma arstiga. Velsipityt ei tohi võtta vähemalt 2 nädalat enne vaktsineerimist elusvaktsiiniga. Velsipityt ei tohi võtta vähemalt 4 nädalat pärast vaktsineerimist elusvaktsiiniga;
- flukonasool (seenevastane ravim) ja teatud teised ravimid võivad suurendada Velsipity sisaldust veres, mis suurendavad Velsipity kõrvaltoimete tekkeriski. On soovitatav neid mitte võtta samaaegselt Velsipityga. Arst annab teile selles osas nõu;
- rifampitsiin, ensalutamiid ja teatud teised ravimid võivad vähendada Velsipity sisaldust veres, vähendades selle efektiivsust. On soovitatav neid mitte võtta samaaegselt Velsipityga. Arst annab teile selles osas nõu.

Velsipity võib veidi suurendada teatud rasestumisvastastest ravimitest eralduvate hormoonide hulka. Te olete küll raseduse eest kaitstud, kuid rasestumisvastaste ravimite kõrvaltoimete tekkerisk võib olla suurem. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, rasestumisvastased vahendid ja imetamine
Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rasedus ja rasestumisvastased vahendid
Velsipityt ei tohi kasutada raseduse ajal, kui te proovite rasestuda või olete rasestumisvõimeline naine ega kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui Velsipityt kasutatakse raseduse ajal, on risk kahjustada loodet. Kui olete rasestumisvõimeline naine, selgitab arst teile seda riski enne Velsipityga

ravi alustamist ja palub teil teha rasedustesti, et veenduda, et te ei oleks rase. Te peate kasutama ravi ajal Velsipityga ja vähemalt 14 päeva jooksul pärast ravi lõppu tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Pidage arstiga nõu, mis on usaldusväärsed rasestumisvastased vahendid.

Arst annab teile patsiendikaardi, milles on selgitused, miks te ei tohi Velsipityga ravi ajal rasestuda.

Kui te rasestute Velsipityga ravi ajal, teatage sellest kohe arstile. Arst tõenäoliselt lõpetab ravi (vt lõik 3 „Kui te lõpetate Velsipity võtmise") ja teeb loote tervise jälgimiseks sünnieelseid kontrolle.

Imetamine
Velsipity võtmise ajal ei tohi imetada, sest Velsipity võib imenduda rinnapiima ja põhjustada imikul kõrvaltoimete tekkimise riski.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Velsipity eeldatavasti ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski võib teil pärast Velsipity võtmist tekkida peapööritus. Sellisel juhul ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega.

Velsipity sisaldab tartrasiini (E102)
Velsipitys kasutatav värvaine sisaldab tartrasiini (E102), mis võib tekitada allergilisi reaktsioone.

Velsipity sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba".

3. Kuidas Velsipityt võtta

Velsipityga ravi alustatakse haavandilise koliidi ravikogemusega arsti järelevalve all. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kuidas võtta
- Velsipity soovitatav annus on üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas.
- Võtke Velsipityt esimesel 3 päeval koos toiduga. Pärast seda võite iga päev võtta Velsipityt kas koos toiduga või ilma.
- Neelake tablett alla tervelt koos veega. Tabletti ei tohi enne neelamist poolitada, purustada ega närida, sest see võib muuta organismi jõudva ravimi kogust.

Kui te võtate Velsipityt rohkem, kui ette nähtud
Kui te olete võtnud Velsipityt rohkem, kui ette nähtud, võtke kohe ühendust arstiga või minge kohe haiglasse. Võtke ravimikarp ja see pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Velsipityt võtta
Kui te unustate Velsipity annuse võtta, võtke järgmine annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust.

Kui te lõpetate Velsipity võtmise
Ärge lõpetage Velsipity võtmist ega muutke annust ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Kui arst otsustab ravi katkestada 7 või rohkemaks järjestikuseks päevaks, tuleb ravimi võtmise taasalustamisel seda esimesel 3 päeval võtta koos toiduga. Pärast seda võite võtta Velsipityt koos toiduga või ilma.

Kui taasalustate Velsipity võtmist pärast ravi katkestamist 7 või rohkemaks järjestikuseks päevaks, võib täheldada samasugust toimet südame löögisagedusele nagu ravi esmakordsel alustamisel ja võimalik, et teid tuleb jälgida haiglas või kliinikus. Velsipity võtmist pärast ravi katkestamist 7 või rohkemaks järjestikuseks päevaks ei tohi taasalustada ilma arstiga nõu pidamata.

Velsipity püsib teie organismis kuni 14 päeva pärast selle võtmise lõpetamist. Vere valgeliblede (lümfotsüütide) arv võib püsida väiksena kuni ligikaudu 2 nädala jooksul ja sellel ajal võivad endiselt tekkida selles infolehes kirjeldatud kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed
Kui te märkate ükskõik millist allpool nimetatud kõrvaltoimet, mis võivad muutuda tõsiseks, teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- bradükardia (aeglane südametöö);
- hüpertensioon (kõrge vererõhk);
- kuseteede infektsioon (uriini koguvate ja väljutavate elundite nakkus);
- alumiste hingamisteede infektsioon (alumiste hingamisteede või kopsude infektsioon).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)
- atrioventikulaarne blokaad (südame teatud tüüpi rütmihäire);
- maakula turse (silma tagaosas asuva võrkkesta keskmise osa ehk kollatähni turse).

Muud kõrvaltoimed
Kui te märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet, teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)
- lümfopeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede ehk lümfotsüütide vähesus).

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)
- hüperkolesteroleemia (vere suur kolesteroolisisaldus);
- peavalu;
- peapööritus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine vereanalüüsides, mis võib olla märk maksatalituse probleemidest;
- neutropeenia (teatud tüüpi vere valgeliblede ehk neutrofiilide vähesus);
- nägemishäire.

Kõrvaltoimetest teatamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Velsipityt säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudelil, blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
- Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate pakendil kahjustumise või rikkumise märke.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Velsipity sisaldab

- Toimeaine on etrasimood. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab etrasimoodarginiini, mis vastab 2 mg etrasimoodile.
- Teised abiained on järgmised:

  Tableti tuum
  Magneesiumstearaat (E470b), mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460i), naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

  Tableti kate
  Briljantsinine FCF alumiiniumlakk (E133), indigokarmiini alumiiniumlakk (E132), tartrasiini alumiiniumlakk (E102), makrogool 4000 (E1521), polüvinüülalkohol (E1203), talk (E553b) ja titaandioksiid (E171)

Kuidas Velsipity välja näeb ja pakendi sisu

Velsipity 2 mg on roheline ümmargune õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga ligikaudu 6 mm, tableti ühel küljel on „ETR“ ja teisel küljel „2“.

Pakendi suurused:

- pudel 30 õhukese polümeerikattega tabletiga
- blistrid 28 õhukese polümeerikattega tabletiga
- blistrid 98 õhukese polümeerikattega tabletiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootjad

Almac Pharma Services (lreland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Iirimaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

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

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

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς 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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu.