LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velsipity 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää etrasimodiarginiinia määrän, joka vastaa 2 mg etrasimodia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,0156 mg tartratsiini-väriainetta (E102).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vihreä, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, joka on halkaisijaltaan noin 6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "ETR" ja vastakkaiselle puolelle "2".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Velsipity on tarkoitettu vähintään 16-vuotiaiden keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoitoon, kun vaste tavanomaiselle tai biologiselle lääkehoidolle on ollut riittämätön tai se on menetetty tai jos potilas ei siedä kyseistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Suositeltu annos on 2 mg etrasimodia kerran vuorokaudessa.

Annoksen unohtaminen
Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, seuraava lääkemääräyksen mukainen annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa.

Annostelun tauottaminen
Jos hoito tauotetaan seitsemän tai useamman päivän ajaksi, hoito suositellaan aloittamaan uudelleen siten, että kolme ensimmäistä annosta otetaan ruoan kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa (ks. kohta 5.2).

Etrasimodia on käytettävä varoen yli 65-vuotiaiden hoidossa, koska tiedot tästä potilasryhmästä ovat rajallisia ja koska iäkkäillä haittavaikutusten riski voi olla suurentunut.

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoidossa. Etrasimodia ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Pediatriset potilaat
Etrasimodin turvallisuutta ja tehoa alle 16-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Koska tiedot vähintään 16-vuotiaiden nuorten hoidosta ovat rajallisia, etrasimodia on käytettävä varoen etenkin alle 40 kg painaville potilaille, sillä etrasimodialtistus voi heillä olla tavanomaista suurempi (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Etrasimodi suositellaan ottamaan yhdessä ruoan kanssa kolmena ensimmäisenä päivänä, jotta hoidon aloittamiseen mahdollisesti liittyvä ohimenevä syketiheyttä hidastava vaikutus olisi lievempi (ks. kohta 4.4). Tämän jälkeen tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Tabletit on nieltävä kokonaisina veden kanssa. Niitä ei saa jakaa, murskata tai pureskella, koska näitä antotapoja ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Immuunipuutostila (ks. kohta 4.4).
- Potilaalla on edeltävän 6 kuukauden aikana ollut sydäninfarkti, epästabiili sepelvaltimotauti (angina pectoris), aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoon johtanut dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoiminta.
- Potilaalla on anamneesissa tai nykyhetkellä Mobitz II -tyypin toisen asteen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sairaan sinuksen oireyhtymä tai sinus-eteiskatkos, paitsi jos potilaalla on toimiva tahdistin.
- Vaikea-asteinen aktiivinen infektio; aktiivinen krooninen infektio, kuten hepatiitti tai tuberkuloosi (ks. kohta 4.4).
- Aktiivinen syöpäsairaus.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Raskaus sekä naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bradyarytmia ja eteis-kammiojohtumisen häiriöt

Etrasimodihoidon aloittaminen
Ennen etrasimodihoidon aloittamista potilaalta pitää rekisteröidä sydänsähkökäyrä (EKG) mahdollisten lähtötilanteen sydämen toimintaan liittyvien poikkeavuuksien tunnistamiseksi. Potilaan

seurantaa ensimmäisen annoksen ottamisen yhteydessä suositellaan tietyissä sydämen toiminnan olemassa olevissa poikkeavuuksissa (ks. jäljempänä). Jos hoito aloitetaan uudelleen vähintään seitsemän vuorokauden tauon jälkeen, voidaan lähtötilanteen EKG:n rekisteröimistä ja/tai potilaan seurantaa harkita uudelleen, riippuen ensimmäisen arvioinnin tuloksista, potilaan ominaisuuksien muutoksista ja tauon kestosta.

Etrasimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen syketiheyden hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen häiriöön (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa etrasimodihoitoa beetasalpaajahoitoa saavalle potilaalle, koska beetasalpaaja voi voimistaa syketiheyteen kohdistuvia vaikutuksia. Yhtä lailla varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa kalsiumkanavan salpaajahoitoa, QT-aikaa pidentävää lääkevalmistetta tai ryhmän Ia ja ryhmän III rytmihäiriölääkettä (ks. kohta 4.5), koska näiden lääkkeiden käytöllä samanaikaisesti etrasimodin kanssa voi olla additiivisia vaikutuksia.

Beetasalpaajahoidon tilapäinen tauottaminen voi olla tarpeen ennen etrasimodihoidon aloittamista riippuen potilaan leposykkeestä ennen etrasimodihoidon aloittamista (ks. myös kohta jäljempänä ja kohta 4.5). Jos tauko katsotaan tarpeelliseksi, beetasalpaajahoito voidaan aloittaa uudelleen, kun lähtötilanteen syketiheys on saavutettu. Beetasalpaajahoito voidaan aloittaa potilaalle, joka saa etrasimodia vakaina annoksina.

Kardiologia on konsultoitava hyötyjen ja riskien sekä asianmukaisimman seurantasuunnitelman arvioimiseksi ennen etrasimodihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:
- potilaan QT-aika on merkittävästi pidentynyt (QTcF ≥ 450 ms miehillä, ≥ 470 ms naisilla)
- potilaan rytmihäiriö vaatii hoitoa ryhmän Ia tai III rytmihäiriölääkkeellä
- potilaalla on epästabiili iskeeminen sydänsairaus, aiempi sydämenpysähdys, aivoverenkiertosairaus (ilmennyt yli 6 kuukautta ennen hoidon aloittamista) tai hoitamaton verenpainetauti
- potilaalla on aiemmin ollut oireinen bradykardia, uusiutunut sydänperäinen pyörtyminen tai vaikea hoitamaton uniapnea.

Potilaan seuranta ensimmäisen annoksen yhteydessä tietyissä (jo aiemmin) olemassa olevissa sydämen toiminnan poikkeavuuksissa
Koska etrasimodin aloittamiseen liittyy ohimenevä syketiheyden hidastuminen, ensimmäisen annoksen jälkeen suositellaan 4 tunnin tarkkailua oireisen bradykardian oireiden ja merkkien varalta potilaille, joiden leposyke on alle 50 lyöntiä minuutissa, joilla on toisen asteen [Mobitz I -tyyppi] eteis-kammiokatkos (AV-katkos) tai joilla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Tämän 4 tunnin ajanjakson aikana potilaalta on mitattava syke ja verenpaine kerran tunnissa. EKG:n rekisteröimistä suositellaan sekä ennen 4 tunnin ajanjaksoa että sen päätyttyä.

Seurannan jatkamista suositellaan 4 tunnin ajanjakson päätyttyä, jos potilaalla on jokin seuraavista poikkeavuuksista:
- syketiheys on alle 45 lyöntiä minuutissa
- syketiheys on mitatuista arvoista hitain 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, mikä voi viitata siihen, ettei suurinta syketiheyden laskua ole vielä tapahtunut
- EKG:ssä todetaan toisen tai vaikeamman asteen AV-katkos ensimmäistä kertaa
- QTc-aika on ≥ 500 ms.

Näissä tapauksissa asianmukainen hoito on aloitettava ja tarkkailua jatkettava, kunnes oireet/löydökset ovat hävinneet. Mikäli lääkehoito on tarpeen, tarkkailua on jatkettava yön yli ja 4 tunnin tarkkailujakso on toistettava toisen etrasimodiannoksen jälkeen.

Infektiot

Infektioriski
Etrasimodi laskee lymfosyyttien määrää perifeerisessä veressä keskimäärin 43–55 %:iin lähtötilanteen arvoista 52 viikon kuluessa. Tämä johtuu siitä, että se estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista (ks. kohta 5.1). Etrasimodin lymfosyytteihin kohdistuva vaikutus on palautuva (reversiibeli). Etrasimodi voi kuitenkin tämän vuoksi lisätä infektioiden riskiä (ks. kohta 4.8).

Ennen etrasimodihoidon aloittamista on tarkistettava hiljattain (toisin sanoen edeltävän 6 kuukauden aikana tai aiemman haavaisen paksusuolitulehduksen hoidon lopettamisen jälkeen) määritetty täydellinen verenkuva, mukaan lukien lymfosyyttimäärä.

Täydellinen verenkuva suositellaan määrittämään säännöllisin väliajoin myös hoidon aikana. Jos absoluuttiseksi lymfosyyttimääräksi varmistuu < 0,2 x 10^9/l, etrasimodihoito pitää tauottaa, kunnes määrä palautuu tasolle > 0,5 x 10^9/l, jolloin etrasimodihoidon jatkamista voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on mikä tahansa aktiivinen infektio, etrasimodin aloittamista pitää siirtää, kunnes infektio on parantunut (ks. kohta 4.3).

Potilasta on kehotettava ilmoittamaan infektio-oireista viipymättä hoitavalle lääkärille. Jos potilaalla on hoidon aikana infektion oireita, on ryhdyttävä tehokkaisiin diagnostisiin ja hoidollisiin toimenpiteisiin.

Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, etrasimodihoidon tauottamista pitää harkita.

Farmakodynaamisena myöhäisvaikutuksena mm. perifeerisen veren lymfosyyttiarvoa laskeva vaikutus voi jatkua 2 viikon ajan etrasimodihoidon lopettamisen jälkeen, ja sen vuoksi potilasta on tarkkailtava infektioiden varalta vielä tämän ajanjakson ajan (ks. kohta 5.1).

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)
PML on aivojen opportunistinen virusinfektio, jonka aiheuttaja on John Cunninghamin virus (JCV). PML-tautia ilmenee tyypillisesti immuunipuutteisilla potilailla, ja se voi johtaa kuolemaan tai vaikea-asteiseen toimintakyvyn heikkenemiseen. Tyypilliset PML:ään liittyvät oireet ovat moninaisia ja ne etenevät päivien tai viikkojen kuluessa. Oireita ovat mm. kehon toispuolinen etenevä heikkous, raajojen kömpelyys, näköhäiriöt sekä muutokset ajattelussa, muistissa ja orientaatiossa, joista aiheutuu sekavuutta ja persoonallisuusmuutoksia.

PML:ää on raportoitu multippeliskleroosia (MS-tautia) sairastaneilla, joita on hoidettu S1P-reseptorin modulaattorilla ja joilla on ollut joitakin riskitekijöitä (esim. immuunipuutteiset potilaat, useampi immunosuppressiivinen lääkehoito). Lääkärin on seurattava potilasta huolellisesti PML:ään viittaavien kliinisten oireiden ja selittämättömien neurologisten löydösten varalta. Jos PML:ää epäillään, etrasimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML on poissuljettu asianmukaisella diagnostisella arvioinnilla.

Jos PML varmistuu, etrasimodihoito pitää lopettaa.

Aiempi ja samanaikainen antineoplastinen, immunomodulatorinen tai immunosuppressiivinen (muu kuin kortikosteroidi) hoito
Kliinisissä tutkimuksissa etrasimodia saaneille ei voinut antaa samanaikaisesti haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon käytettäviä antineoplastisia, immunomodulatorisia tai immunosuppressiivisia (muut kuin kortikosteroidit) hoitoja. Kortikosteroidien samanaikainen käyttö oli sallittua. Pidemmän aikavälin tietoja etrasimodin ja kortikosteroidien samanaikaisesta käytöstä on kuitenkin vain vähän (ks. kohta 5.1).

Antineoplastisia, immunomodulatorisia tai immunosuppressiivisia hoitoja (mukaan lukien kortikosteroidit) pitää antaa samanaikaisesti varoen, koska yhteiskäyttöön liittyy riski additiivisista immuunijärjestelmään kohdistuvista vaikutuksista (ks. kohta 4.5).

Kun immunosuppressiiviset hoidot vaihdetaan etrasimodiin, niiden vaikutusmekanismit ja vaikutusten kestot on huomioitava, jotta vältetään tahattomat additiiviset immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset. Asianmukainen washout-jakso (puhdistumisjakso) voi olla tarpeen.

Rokotukset
Rokotteiden turvallisuudesta ja tehosta etrasimodihoitoa saavilla potilailla ei ole kliinisiä tietoja saatavilla. Rokotteiden teho voi olla heikentynyt, jos ne annetaan etrasimodihoidon aikana. Jos on tarpeen antaa eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokote, se on annettava vähintään 4 viikkoa ennen etrasimodin aloittamista. Eläviä heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä on vältettävä etrasimodihoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 5.1).

On suositeltavaa päivittää rokotukset ajantasaisten rokotesuositusten mukaisesti ennen etrasimodihoidon aloittamista.

Maksavaurio

Etrasimodia saavilla potilailla voi esiintyä transaminaasipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.8). Hiljattain, edeltävien 6 kuukauden aikana määritetyt transaminaasi- ja bilirubiiniarvot pitää tarkistaa ennen etrasimodihoidon aloittamista.

Kliinisten oireiden puuttuessa maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tarkistettava 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen määräajoin.

Jos potilaalle kehittyy maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita, kuten selittämätöntä pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, väsymystä, ruokahaluttomuutta, keltaisuutta ja/tai tummavirtsaisuutta, maksaentsyymit tulee tarkistaa. Etrasimodi pitää lopettaa, jos merkittävä maksavaurio varmistuu (esim. ALAT [alaniiniaminotransferaasi] yli 3 kertaa viitevälin yläraja-arvoa [Upper Limit of Normal, ULN] suurempi ja kokonaisbilirubiini yli 2 kertaa ULN:ää suurempi).

Hoidon jatkaminen riippuu siitä, todetaanko maksavaurion aiheuttajaksi jokin toinen syy, sekä siitä, katsotaanko potilaan hyötyvän etrasimodin jatkamisesta suhteessa maksan toimintahäiriön uusiutumisen riskiin. Etrasimodin käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on aiemmin todettu merkittävä maksasairaus, vaikka tietoja maksasairautta sairastavien muita potilaita suuremmasta maksa-arvojen kohoamisen riskistä etrasimodihoidon aikana ei ole saatavilla.

Verenpaineen nousu

Kliinisissä tutkimuksissa hypertensiota raportoitiin useammin etrasimodia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Verenpainetta pitää seurata etrasimodihoidon aikana, ja kohonnut verenpaine pitää hoitaa asianmukaisesti.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Etrasimodi voi eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella vahingoittaa sikiötä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi etrasimodi on vasta-aiheinen raskauden aikana sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohdat 4.3 ja 4.6). Ennen kuin hoito aloitetaan naiselle, joka voi tulla raskaaksi, hänelle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta riskistä ja hänen raskaustestinsä tuloksen on oltava negatiivinen. Potilaan on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä sekä hoidon aikana että vähintään 14 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Makulaturvotus

S1P-reseptorin modulaattoreihin, mukaan lukien etrasimodiin, on yhdistetty kohonnut makulaturvotuksen riski (ks. kohta 4.8). Oftalmologista silmänpohjatutkimusta, mukaan lukien makulan tutkimusta, suositellaan ennen etrasimodihoidon aloitusta lähellä hoidon aloitusajankohtaa ja silloin, jos etrasimodihoidon aikana todetaan muutoksia näkökyvyssä.

Potilailla, joilla on anamneesissa diabetes, uveiitti tai perussairautena/samanaikaisesti verkkokalvon sairaus, on suurentunut makulaturvotuksen riski etrasimodihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Näiden potilaiden oftalmologista arviointia suositellaan lähellä etrasimodihoidon aloittamista ja etrasimodihoidon aikana.

Jos potilaalle kehittyy makulaturvotukseen viittaavia näköoireita, potilas tulee tutkia ja mikäli makulaturvotus varmistuu, etrasimodihoito pitää lopettaa. Harkittaessa etrasimodihoidon aloittamista uudelleen makulaturvotuksen häviämisen jälkeen on arvioitava hoidosta yksittäiselle potilaalle mahdollisesti koituvat hyödyt ja riskit.

Syöpäsairaudet

Syöpäsairauksia, mukaan lukien ihosyöpiä, on raportoitu S1P-reseptorin modulaattoria saaneilla potilailla. Jos havaitaan epäilyttävä ihomuutos, se on arvioitava viipymättä.

Koska ihosyöpien riski on olemassa, etrasimodihoitoa saavia potilaita on varoitettava altistumisesta auringonvalolle ilman suojautumista. Potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-säteilyyn perustuvaa valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

S1P-reseptorin modulaattoria saaneilla potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Jos etrasimodihoitoa saavalle potilaalle kehittyy neurologisia tai psykiatrisia oireita/merkkejä (esim. kognitiivisia puutoksia, käyttäytymisen muutoksia, kortikaalisia näköhäiriöitä tai muita neurologisia kortikaalisia oireita/merkkejä), kallonsisäisen paineen nousuun viittaavia oireita/merkkejä tai nopeutunutta neurologista heikkenemistä, lääkärin on tehtävä viipymättä fyysiset ja neurologiset tutkimukset ja harkittava magneettikuvausta. PRES:n oireet ovat usein palautuvia, mutta ne saattavat kehittyä iskeemiseksi aivohalvaukseksi tai aivoverenvuodoksi. Diagnoosin ja hoidon viivästyminen voi johtaa pysyviin neurologisiin jälkiseurauksiin. Jos PRES-oireyhtymää epäillään, etrasimodihoito pitää lopettaa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa, CYP2C9-polymorfismi

Etrasimodia ei saa antaa samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti estävän lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4. Samanaikaisessa käytössä voi olla riskinä etrasimodialtistuksen suureneminen (ks. kohta 4.5).

Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti indusoivan lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4. Samanaikaisessa käytössä voi olla riskinä etrasimodialtistuksen pieneneminen (ks. kohta 4.5).

Etrasimodin käyttöä ei suositella potilaalle, jonka tiedetään tai epäillään olevan heikko CYP2C9-metaboloija (< 5 % väestöstä) ja joka käyttää kohtalaisesti tai voimakkaasti CYP2C8:aa ja/tai CYP3A4:ää estäviä lääkevalmisteita, sillä riskinä voi olla etrasimodialtistuksen suureneminen (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset hengityselimistöön

S1P-reseptorin modulaattoreilla, mukaan lukien etrasimodilla, hoidetuilla potilailla on havaittu uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV_1) pienenemistä ja nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vähenemistä. Etrasimodin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea-asteinen hengityselinsairaus (esim. keuhkofibroosi, astma tai keuhkoahtaumatauti).

Apuaineet

Tartratsiini
Tämä lääkevalmiste sisältää tartratsiinia (E102), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Natriumsisältö
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjien vaikutus etrasimodiin

Etrasimodin antaminen samanaikaisesti vakaan tilan saavuttaneen flukonatsolin kanssa (kohtalainen CYP2C9:n ja CYP3A4:n estäjä) suurensi etrasimodialtistusta (pitoisuus/aikakuvaajan pinta-ala, AUC) 84 %. Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti estävän lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) (esim. flukonatsoli) (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö suurentaa etrasimodialtistusta.

CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP3A4:n induktorien vaikutus etrasimodiin

Etrasimodin antaminen samanaikaisesti rifampisiinin kanssa (voimakas CYP3A4:n ja kohtalainen CYP2C8:n ja CYP2C9:n induktori) pienensi etrasimodialtistusta (AUC) 49 %. Etrasimodia ei suositella annettavan samanaikaisesti vähintään kahta seuraavista CYP-entsyymeistä kohtalaisesti tai voimakkaasti indusoivan lääkeaineen tai lääkeaineyhdistelmän kanssa: CYP2C8, CYP2C9 ja CYP3A4) (esim. rifampisiini, entsalutamidi) (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttä pienentää etrasimodialtistusta.

CYP2C9-polymorfismin vaikutus

Etrasimodin mahdollisesti suurenevan altistuksen vuoksi sen samanaikaista antoa kohtalaisten tai voimakkaiden CYP2C8:n ja/tai CYP3A4:n estäjien kanssa ei suositella potilaalle, jonka tiedetään tai epäillään olevan heikko CYP2C9-metaboloija (< 5 % väestöstä) (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat ja kalsiumkanavan salpaajat

Beetasalpaajahoidon aloittamista ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat etrasimodia tasaisella annostuksella.

Etrasimodin ja kalsiumkanavan salpaajan samanaikaisen annon vaikutusta ei ole tutkittu.

Varovaisuutta suositellaan, jos potilas saa sydämen syketiheyttä tai eteis-kammiojohtumista hidastavia lääkevalmisteita, koska additiivinen sydämen syketiheyttä hidastava vaikutus on mahdollinen (ks. kohta 4.4).

Rytmihäiriölääkevalmisteet, QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet, sydämen sykettä mahdollisesti hidastavat lääkevalmisteet

Etrasimodia ei ole tutkittu QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita käyttävillä potilailla.

Ryhmän Ia (esim. kinidiini, prokaiiniamidi) ja ryhmän III (esim. amiodaroni, sotaloli) rytmihäiriölääkkeisiin on liitetty kääntyvien kärkien takykardiaa potilailla, joilla esiintyy bradykardiaa. Kardiologia on konsultoitava, jos etrasimodihoitoa harkitaan ryhmän Ia tai III rytmihäiriölääkkeitä käyttävälle potilaalle (ks. kohta 4.4).

Mahdollisten sydämen lyöntitiheyteen kohdistuvien additiivisten vaikutusten vuoksi on konsultoitava kardiologia, jos etrasimodihoidon aloittamista harkitaan potilaille, jotka käyttävät QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.4).

Antineoplastiset, immunomodulatoriset tai immunosuppressiiviset (muut kuin kortikosteroidit) hoidot

Etrasimodia ei ole tutkittu yhteiskäytössä antineoplastisten, immunomodulatoristen tai immunosuppressiivisten (muut kuin kortikosteroidit) hoitojen kanssa. Samanaikaisessa annostelussa on noudatettava varovaisuutta, sillä sekä yhteiskäytön aikana että tämän lopettamisen jälkeisinä viikkoina on additiivisten immuunijärjestelmään kohdistuvien vaikutusten riski (ks. kohta 4.4).

Rokotteet

Rokotteen teho voi olla heikentynyt, jos se annetaan etrasimodihoidon aikana ja 2 viikon sisään hoidon päättymisestä. Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöön voi liittyä infektioriski, joten niiden käyttöä on vältettävä etrasimodihoidon aikana ja vähintään 2 viikon ajan hoidon päätyttyä (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan hormonaalisen ehkäisyvalmisteen (joka sisälsi 30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreelia) farmakokinetiikassa ja farmakodynamiikassa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja annettaessa valmistetta samanaikaisesti etrasimodin kanssa. Etrasimodi suurentaa yhteiskäytössä etinyyliestradiolin AUC-arvoa noin 24 % ja levonorgestreelin AUC-arvoa noin 32 %.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy naisille

Velsipity on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.3). Ennen hoidon aloittamista naiselle, joka voi tulla raskaaksi, on hänen raskaustestinsä tuloksen oltava negatiivinen ja hänelle on kerrottava sikiöön kohdistuvasta vakavasta riskistä. Koska etrasimodi ei poistu elimistöstä heti hoidon lopettamisen jälkeen, voi sikiöön kohdistuva mahdollinen riski olla tällöin yhä olemassa. Tämän vuoksi naisen, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä etrasimodihoidon aikana sekä vähintään 14 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Terveydenhuollon ammattilaisen tarkistuslistassa mainitaan myös erityisiä toimenpiteitä. Nämä toimenpiteet on huomioitava ennen etrasimodin määräämistä naispotilaille ja etrasimodihoidon aikana.

Raskaus

Etrasimodin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Kliinisen kokemuksen perusteella toista sfingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattoria käyttäneillä potilailla vakavien synnynnäisten epämuodostumien riski oli raskauden aikana kaksinkertainen verrattuna yleisväestössä havaittuun riskiin. Kliiniseen kokemukseen perustuen etrasimodi voi aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia annosteltaessa sitä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Saatavilla oleva vähäinen kliininen tieto viittaa etrasimodin lisäävän riskiä poikkeavaan raskauden lopputulokseen. Velsipity on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Etrasimodihoito on lopetettava vähintään 14 vuorokautta ennen hedelmöittymisen yrittämistä (ks. kohta 4.4). Jos nainen tulee raskaaksi etrasimodihoidon aikana, hoito on lopetettava heti. Lääkärin on kerrottava sikiöön kohdistuvista haitallisten vaikutusten riskistä, ja potilaalle on tehtävä seurantatutkimuksia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö etrasimodi ihmisen rintamaitoon. Imettävillä rotilla tehty tutkimus osoitti, että etrasimodia erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Imeväisikäiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Etrasimodia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Etrasimodin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 5.3)

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Etrasimodilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaiden, joilla ilmenee heitehuimausta etrasimodin ottamisen jälkeen, on kuitenkin pidättäydyttävä ajamisesta ja koneiden käyttämisestä, kunnes huimaus menee ohi (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset ovat lymfopenia (11 %) ja päänsärky (7 %).

Haittavaikutustaulukko

Etrasimodihoitoa saaneilla potilailla havaitut haittavaikutukset luetellaan jäljempänä elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän mukaan kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Taulukko 1. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Infektiot		Virtsatietulehdus[a], alahengitysteiden infektio[b]	
Veri ja imukudos	Lymfopenia[c]	Neutropenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkolesterolemia[d]	

Hermosto		Päänsärky, huimaus	
Silmät		Näkökyvyn heikkeneminen	Makulaturvotus
Sydän		Bradykardia[e]	Eteis-kammiokatkos[f]
Verisuonisto		Hypertensio	
Maksa ja sappi		Kohonneet maksaentsyymiarvot	

[a] Virtsatietulehduksiin lasketaan virtsatieinfektio ja virtsarakkotulehdus.

[b] Alahengitysteiden infektioihin lasketaan bronkiitti ja keuhkokuume.

[c] Lymfopeniaan lasketaan lymfopenia, lymfosyyttimäärän lasku ja lymfosyyttien prosenttiosuuden lasku.

[d] Hyperkolesterolemiaan lasketaan hyperkolesterolemia ja kohonnut veren kolesteroli.

[e] Bradykardiaan lasketaan bradykardia ja sinusbradykardia. Katso jäljempänä kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

[f] Eteis-kammiokatkokseen lasketaan ensimmäisen tai toisen asteen Mobitz I -tyypin katkos. Katso jäljempänä kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Bradyarytmia
ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa bradykardiaa raportoitiin haittavaikutuksena hoidon aloituspäivänä 1,5 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Toisena päivänä bradykardiaa raportoitiin haittavaikutuksena 0,4 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. EKG-seurannassa bradykardiaa rekisteröitiin useammin (ks. kohta 5.1).

ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa ensimmäisen tai toisen asteen Mobitz I -tyypin eteis-kammiokatkoksia raportoitiin haittavaikutuksina hoidon aloituspäivänä 0,6 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Eteis-kammiokatkokset olivat tyypillisesti ohimeneviä ja oireettomia. EKG-seurannassa PR-ajan pitenemistä rekisteröitiin useammin (ks. kohta 5.1).

Infektiot
ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa infektioita esiintyi etrasimodihoitoa saaneilla vastaavasti (18,8 %) kuin lumelääkettä saaneilla (17,7 %). Myös vakavia infektioita esiintyi etrasimodihoitoa saaneilla vastaavasti (0,6 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,9 %). Etrasimodi lisää virtsatietulehdusten ja alahengitysteiden infektioiden riskiä (ks. taulukko 1).

Veren lymfosyytti- ja neutrofiilimäärän väheneminen
Etrasimodi estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista osittain ja palautuvasti (reversiibelisti), mikä vähentää lymfosyyttimäärää perifeerisessä veressä (ks. kohta 5.1). Lymfosyyttimäärän vähenemistä alle tason 0,2 x 10^9/l esiintyi 3,5 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa. Nämä tapahtumat eivät johtaneet hoidon keskeyttämiseen.
Etrasimodi aiheutti neutrofiilimäärän reversiibeliä vähenemistä. Neutrofiilimäärän vähenemistä alle tason 0,5 x 10^9/l esiintyi 0,2 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa. Nämä tapahtumat eivät johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Kohonneet maksaentsyymiarvot
ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa etrasimodihoitoa saaneista potilaista 0,9 %:lla ALAT (alaniiniaminotransferaasi) -arvo oli vähintään 5 kertaa suurempi kuin viitevälin yläraja-arvo (Upper Limit of Normal, ULN) ja 4,0 %:lla vähintään 3 kertaa suurempi kuin ULN. Valtaosa (75 %) potilaista, joilla ALAT-arvo oli yli 3 kertaa ULN:ää suurempi, jatkoi etrasimodihoitoa siten, että arvot palautuivat hoidon aikana alle tason 3 kertaa ULN.

Kaikkiaan 0,4 % etrasimodihoitoa saaneista potilaista keskeytti etrasimodihoidon maksaentsyymiarvojen kohoamisen vuoksi.

Kohonneisiin maksaentsyymiarvoihin lasketaan kohonnut gammaglutamyylitransferaasiarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut maksaentsyymiarvo, poikkeava maksan toiminta, maksasairaus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa ja kohonneet transaminaasiarvot (ks. taulukko 1).

Verenpaineen nousu
ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden systolinen verenpaine nousi keskimäärin 1–4 mmHg ja diastolinen verenpaine 1–2 mmHg. Verenpaineen nousu havaittiin noin 2 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta, minkä jälkeen se pysyi todetulla keskimääräisellä verenpaineen nousualueella koko hoidon ajan. Hypertensiota raportoitiin haittavaikutuksena 2,1 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista. Kaikki tapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita.

Makulaturvotus
Makulaturvotusta raportoitiin ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa 0,4 %:lla etrasimodihoitoa saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jos potilas on saanut etrasimodiyliannostuksen, on tärkeää tarkkailla potilasta bradykardian merkkien ja oireiden varalta. Tämä voi tarkoittaa potilaan seurantaa yön yli. Sydämen syketiheys ja verenpaine on mitattava ja EKG rekisteröitävä säännöllisesti. Etrasimodille ei ole spesifiä vasta-ainetta. Etrasimodin aiheuttama sydämen syketiheyden hidastuminen voidaan kumota parenteraalisella atropiinilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AE05

Vaikutusmekanismi

Etrasimodi on sfingosiini-1-fosfaattireseptorin (S1P-reseptorin) modulaattori, joka sitoutuu S1P-reseptoreihin 1, 4 ja 5 ($S1P_{1,4,5}$). Se on G-proteiinin ja beeta-arrestiinin yhtä voimakas agonisti $S1P_1$-reseptorissa. Etrasimodin vaikutus $S1P_3$-reseptoriin on minimaalista, eikä sillä ole vaikutusta $S1P_2$-reseptoriin. Etrasimodi estää lymfosyyttien poistumista imukudoksista osittain ja reversiibelisti, mikä vähentää lymfosyyttien määrää perifeerisessä veressä, jolloin aktivoituneiden lymfosyyttien määrä kudoksessa pienenee.

Mekanismia, jolla etrasimodi saa aikaan hoitovaikutuksen haavaisessa paksusuolitulehduksessa, ei tunneta, mutta se voi liittyä lymfosyyttien vähäisempään tulehduskohtiin kohdistuvaan migraatioon. Etrasimodin aiheuttama lymfosyyttien väheneminen perifeerisessä verenkierrossa vaikuttaa eri tavoin leukosyyttien osapopulaatioihin. Voimakkaammin vähenevät solut, jotka osallistuvat adaptiiviseen immuunivasteeseen, jonka tiedetään olevan osallisena haavaisen paksusuolitulehduksen patologian taustalla. Etrasimodilla on hyvin vähäinen vaikutus synnynnäiseen immuunivasteeseen ja immuunivalvontaan osallistuviin soluihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen syke ja rytmi
Etrasimodihoidon aloittaminen voi johtaa ohimenevään sydämen syketiheyden hidastumiseen ja eteis-kammiojohtumisen häiriöön (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Ensimmäisenä päivänä ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12 -tutkimuksissa 33 %:lla haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista todettiin bradykardiaa (sydämen syketiheyden alin arvo alle 60 lyöntiä minuutissa ensimmäisten 4 tunnin aikana) tai 2,5 %:lla merkittävää bradykardiaa (sydämen syketiheyden alin arvo alle 50 lyöntiä minuutissa). Yhdelläkään ensimmäisen annoksen saaneista potilaista syketiheys ei laskenut alle 40 lyöntiin minuutissa. Syketiheyden suurin lasku havaittiin 2 tai 3 tunnin kuluttua annoksesta. Ensimmäisenä päivänä keskimääräinen (SD) muutos PR-ajassa oli 5,5 ms (18,84) määritettynä etrasimodin annosta edeltävästä ajankohdasta aina 4 tuntiin annoksen ottamisesta. PR-ajan piteneminen yli 200 ms:iin rekisteröitiin EKG-seurannassa 5,1 %:lla potilaista ja suurempiasteinen piteneminen (> 230 ms) 1,8 %:lla potilaista.

Lymfosyytti- ja neutrofiilimäärän väheneminen veressä
Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa keskimääräiset lymfosyyttimäärät laskivat noin 50 %:iin lähtötilanteesta 2 viikon kuluttua (keskimääräinen veren lymfosyyttimäärä n. 0,9 x 10^9/l), mikä on johdonmukaista vaikutusmekanismin perusteella, ja lymfosyyttimäärien alhaisempi taso säilyi kerran vuorokaudessa annetun etrasimodihoidon ajan. Etrasimodilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa havaittiin neutrofiilimäärän vähenemistä. Keskimääräinen neutrofiilimäärä oli yleensä normaalin viitevälin rajoissa etrasimodihoidon aikana. Neutrofiilimäärä pysyi matalalla tasolla etrasimodihoidon ajan ja korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Solumäärän lasku kohdistui perifeerisen verenkierron B-soluihin [$CD19^+$] ja T-soluihin [$CD3^+$], auttaja-T-solujen [$CD3^+CD4^+$] ja sytotoksisten T-solujen [$CD3^+CD8^+$] alatyyppeihin, mutta ei luonnollisiin tappajasoluihin (NK-soluihin) ja monosyytteihin. Auttaja-T-solut olivat herkempiä etrasimodin vaikutuksille kuin sytotoksiset T-solut.

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen mallinnus osoittaa, että absoluuttinen lymfosyyttimäärä perifeerisessä veressä palautui normaaleihin viitearvoihin 90 %:lla potilaista 1–2 viikon kuluessa hoidon lopettamisesta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Etrasimodin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (ELEVATE UC 52- ja ELEVATE UC 12) 16–80-vuotiailla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen paksusuolitulehdus.

Molemmissa tutkimuksissa olleet potilaat olivat saaneet riittämättömän vasteen, tai menettäneet vasteen tai eivät olleet sietäneet yhtä tai useampaa seuraavista hoitovaihtoehdoista: suun kautta otettavat aminosalisylaatit, kortikosteroidit, tiopuriinit, januskinaasin (JAK) estäjät tai biologiset lääkkeet (esim. TNF-salpaajat, integriinin estäjät, IL 12/23:n estäjät). Tutkimuspotilaiden haavainen paksusuolitulehdus oli vahvistettu endoskooppisesti ja histopatologisesti, ja taudin tuli ulottua peräaukkokanavan reunalta vähintään 10 cm:n päähän. Tutkimukseen otettiin mukaan myös pelkästään peräsuolen alueelle rajoittunutta tautia (proktiittia) sairastavia, jos tutkittava täytti kaikki sisäänottokriteerit.

Tutkimuspotilaiden muokatun Mayo-pisteytyksen (modified Mayo score, mMS) pistemäärä oli 4–9; endoskopiapisteytyksen (endoscopy score, ES) pistemäärä oli ≥ 2 ja peräsuoliverenvuotoa (rectal bleeding, RB) kuvaava osapistemäärä oli ≥ 1. Ensisijainen analyysi tehtiin populaatiolle, jonka mMS oli 5–9. Kahteen tutkimukseen mukaan otettujen tutkittavien keski-ikä oli 40 vuotta. Potilaista kolme (0,4 %) oli alle 18-vuotiaita ja 45 (6 %) vähintään 65-vuotiaita; 57 % tutkittavista oli miehiä, 82 % oli valkoihoisia ja 13 % oli aasialaisia.

Näissä tutkimuksissa tutkittavat saivat käyttää samanaikaisesti seuraavia haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoja: tasaiset päivittäiset annokset suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja/tai kortikosteroideja (≤ 20 mg prednisonia, ≤ 9 mg budesonidia tai vastaavaa steroidia). Samanaikainen hoito immunomodulaattoreilla, biologisilla lääkkeillä, tai peräsuoleen annosteltavilla 5-ASA-valmisteilla tai kortikosteroideilla ei ollut sallittua.

ELEVATE UC 52
ELEVATE UC 52 oli nk. *treat-through* asetelman tutkimus, jossa yhteensä 433 potilasta satunnaistettiin saamaan joko etrasimodia 2 mg tai lumelääkettä (2:1) suun kautta kerran vuorokaudessa. Potilaat saivat heille määrättyä hoitoa koko tutkimuksen ajan.

Lähtötilanteessa tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden mMS-arvon mediaani oli 7, ja 8 %:lla oli peräsuoleen rajoittunut tauti (proktiitti). Yhteensä 30 % potilaista oli aiemmin käyttänyt biologista lääkehoitoa tai JAK-estäjähoitoa. Yhteensä 14 % potilaista oli käyttänyt useampaa kuin yhtä biologista lääkettä tai JAK-estäjää ja 11 % oli käyttänyt aiemmin integriinin estäjää. Lähtötilanteessa 77 % potilaista sai suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja 31 % sai suun kautta annosteltavia kortikosteroideja.

Yhteiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet sekä viikolla 12 että viikolla 52. Kliiniseksi remissioksi määriteltiin ulostamistiheyden (stool frequency, SF) osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys). Toissijaisiin päätetapahtumiin lukeutuivat endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden, limakalvon paranemisen, kliinisen vasteen, kliinisen remission ilman kortikosteroideja ja pysyvän kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuudet. Ensisijaiseen analyysiin, joka tehtiin viikolla 12 ja viikolla 52, otettiin mukaan keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista tautia sairastavat potlaat, mMS-pistemäärällä 5–9 (ks. taulukko 2).

Satunnaistetuista 433 potilaasta 91,7 % etrasimodihaaran potilaista ja 86,1 % lumelääkehaaran potilaista oli mukana tutkimuksessa viikon 12 loppuun asti. Potilaat, joiden voinnissa ei ollut tapahtunut parantumista lähtötilanteesta tai jotka täyttivät taudin pahenemisen kriteerit, saivat tutkijan harkinnan mukaan keskeyttää tutkimukseen osallistumisen ja jatkaa avoimessa jatkotutkimuksessa viikosta 12 alkaen. Tässä nk. *treat-through* tutkimuksessa potilaat saivat kuitenkin samaa tutkimushoitoa koko tutkimuksen ajan. Etraimodihaaran potilaista 55,7 % ja lumelääkehaaran potilaista 31,9 % sai hoitoa viikon 52 loppuun asti.

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna etrasimodihoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti kliinisen remission, endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden ja limakalvojen paranemisen viikolla 12 ja viikolla 52 sekä kliinisen remission ilman kortikosteroideja ja pysyvän kliinisen remission viikolla 52 (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Tehon päätetapahtumat viikolla 12 ja viikolla 52 saavuttaneiden potilaiden osuudet ELEVATE UC 52 -tutkimuksessa

	Lumelääke N =135		**Etrasimodi 2 mg N =274**		**Hoitojen välinen ero (95 %:n lv)[a]**
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Päätetapahtumat viikolla 12					
Kliininen remissio[b]	**10**	**7 %**	**74**	**27 %**	**20 % (13 %, 27 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	9/93	10 %	60/194	31 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	14/80	18 %	

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %:n lv)[a]
	n	(%)	n	(%)	
Endoskooppinen paraneminen[c]	**19**	**14 %**	**96**	**35 %**	**21 % (13 %, 29 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK- estäjälle	17/93	18 %	76/194	39 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	20/80	25 %	
Oireettomuus[d]	**29**	**22 %**	**126**	**46 %**	**25 % (15 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	22/93	24 %	101/194	52 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	7/42	17 %	25/80	31 %	
Limakalvojen paraneminen[e]	**6**	**4 %**	**58**	**21 %**	**17 % (11 %, 23 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/93	7 %	47/194	24 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	0/42	0 %	11/80	14 %	
Kliininen vaste[f]	**46**	**34 %**	**171**	**62 %**	**28 % (19 %, 38 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	35/93	38 %	132/194	68 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	11/42	26 %	39/80	49 %	
Päätetapahtumat viikolla 52					
Kliininen remissio[b]	**9**	**7 %**	**88**	**32 %**	**25 % (18 %, 32 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	7/93	8 %	71/194	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskooppinen paraneminen[c]	**14**	**10 %**	**102**	**37 %**	**27 % (19 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	12/93	13 %	78/194	40 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	24/80	30 %	
Oireettomuus[d]	**25**	**19 %**	**119**	**43 %**	**25 % (16 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	19/93	20 %	97/194	50 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	22/80	28 %	

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %:n lv)[a]
	n	(%)	n	(%)	
Limakalvojen paraneminen[e]	**11**	**8 %**	**73**	**27 %**	**18 % (11 %, 25 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	10/93	11 %	55/194	28 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	18/80	23 %	
Kliininen vaste[f]	**31**	**23 %**	**132**	**48 %**	**25 % (16 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	25/93	27 %	103/194	53 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	29/80	36 %	
Pysyvä kliininen remissio[g]	**3**	**2 %**	**49**	**18 %**	**16 % (11 %, 21 %)[k]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle /JAK-estäjälle	2/93	2 %	41/194	21 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/42	2 %	8/80	10 %	
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja[h]	**9**	**7 %**	**88**	**32 %**	**25 % (18 %, 32 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	7/93	8 %	71/194	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	17/80	21 %	
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka saivat lähtötilanteessa kortikosteroidihoitoa[i]	3/40	8 %	27/87	31 %	**23 % (10 %, 36 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/26	8 %	22/59	37 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	1/14	7 %	5/28	18 %	
Oireettomuus ilman kortikosteroideja[j]	25	19 %	119	43 %	**25 % (16 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	19/93	20 %	97/194	50 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskooppinen paraneminen ilman kortikosteroideja[k]	14	10 %	101	37 %	**26 % (19 %, 34 %)[l]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	12/93	13 %	78/194	40 %	

	Lumelääke N =135		Etrasimodi 2 mg N =274		Hoitojen välinen ero (95 %:n lv)[a]
	n	(%)	n	(%)	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/42	5 %	23/80	29 %	

[a] Hoitojen välinen ero (korjattuna aiemman biologisen lääkkeen / JAK-estäjän käytön, lähtötilanteen kortikosteroidien käytön ja lähtötilanteen mMS-pistemäärän perusteella).
[b] Kliinisen remission määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).
[c] Endoskooppisen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).
[b] Oireettomuuden määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärä 0.
[e] Limakalvojen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) sekä histologinen remissio (Geboes Index -pistemäärä < 2,0, jolloin peräaukonpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja, eosinofiilien määrä ei ole kohonnut, peräaukonpoukamia ei ole tuhoutunut, eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta esiinny).
[f] Kliinisen vasteen määritelmä oli mMS-pistemäärän ≥ 2 pisteen ja ≥ 30 %:n lasku lähtötilanteesta ja RB-osapistemäärän ≥ 1 pisteen lasku lähtötilanteesta tai absoluuttinen RB-osapistemäärä ≤ 1.
[g] Pysyvän kliinisen remission määritelmä oli kliininen remissio sekä viikolla 12 että 52.
[h] Kliininen remissio ilman kortikosteroideja tarkoitti kliinistä remissiota viikolla 52 ilman, että potilas oli saanut kortikosteroideja vähintään 12 edeltävän viikon aikana ennen viikkoa 52.
[i] Kliininen remissio ilman kortikosteroideja potilailla, jotka saivat kortikosteroideja lähtötilanteessa, tarkoitti kliinistä remissiota viikolla 52 ilman, että potilas oli saanut kortikosteroideja vähintään 12 edeltävän viikon aikana ennen viikkoa 52.
[j] Oireettomuus ilman kortikosteroideja tarkoitti SF-osapistemäärää 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärää ≥ 0 vähintään 12 edeltävän viikon ajan ennen viikkoa 52.
[k] Endoskooppinen paraneminen ilman kortikosteroideja tarkoitti ES-pistemäärää ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) vähintään 12 edeltävän viikon ajan ennen viikkoa 52.
[l] p < 0,001.

Lisäanalyysi mMS-pistemäärällä 4
Tehon tulokset potilailta, joiden mMS oli 4 (mukaan lukien ES ≥ 2 ja RB-osapistemäärä ≥ 1), olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Peräsuoleen rajoittuva tauti (proktiitti)
Peräsuoleen rajoittunutta tautia sairastavia potilaita arvioitaessa suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkettä saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 12 (46 % vs. 29 %) ja viikolla 52 (42 % vs. 14 %).

Oireiden paraneminen varhaisessa vaiheessa
Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti oireettomuuden (16 % vs. 11 %) viikolla 2 (ensimmäisellä tutkimuskäynnillä). Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti viikolla 4 täydellisen oireettomuuden (11 % vs. 4 %), joka määriteltiin SF-osapistemääränä 0 ja RB-osapistemääränä 0.

Endoskooppinen ja histologinen arviointi
Limakalvon ulkonäön normalisoituminen endoskopiassa (endoskooppinen remissio) määriteltiin ES-pistemääränä 0. Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti endoskooppisen remission viikolla 12 (15 % vs. 4 %), viikolla 52 (26 % vs. 6 %) ja sekä viikolla 12 että viikolla 52 (11 % vs. 2 %).

Endoskooppinen remissio ja Geboesin histologinen pistemäärä < 2,0 (jolloin peräsuolenpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja eikä eosinofiilien määrä ole lisääntynyt, peräsuolenpoukamia ei ole tuhoutunut eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta ole esiintynyt) saavutettiin

suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista viikolla 12 (11 % vs. 2 %) ja viikolla 52 (18 % vs. 5 %).

Vatsakipu ja ulostamispakko
Etrasimodihoitoa saaneista potilaista suuremmalla osalla ei ollut vatsakipua (27 % vs. 13 %) eikä ulostamispakkoa (19 % vs. 7 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12. Suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista ei ollut vatsakipua (22 % vs. 7 %) eikä ulostamispakkoa (19 % vs. 8 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 52.

Tulehduksellisen suolistosairauden kysely (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)
Etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden IBDQ-kokonaispistemäärä parani lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 12 oli etrasimodia saaneilla 42,8 ja lumelääkettä saaneilla 27,4. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 52 oli etrasimodia saaneilla 55,8 ja lumelääkettä saaneilla 38,1.

ELEVATE UC 12
ELEVATE UC 12 oli tutkimus, jossa yhteensä 354 potilasta satunnaistettiin 2:1 saamaan etrasimodia 2 mg tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa suun kautta.

Lähtötilanteessa tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden mMS-arvon mediaani oli 7; 5,6 %:lla potilaista mMS-arvo oli 4, 67 %:lla mMS-arvo oli 5–7 (keskivaikea aktiivinen tauti) ja 27,4 %:lla mMS-arvo oli > 7 (vaikea aktiivinen tauti). 8 %:lla potilaista oli peräsuoleen rajoittunut tauti (proktiitti). Yhteensä 33 % potilaista oli aiemmin käyttänyt biologista lääkehoitoa tai JAK-estäjähoitoa. Yhteensä 18 % potilaista oli käyttänyt useampaa kuin yhtä biologista lääkettä tai JAK-estäjää ja 12 % oli käyttänyt aiemmin integriinin estäjää. Lähtötilanteessa 83 % potilaista sai suun kautta annosteltavia aminosalisylaatteja ja 28 % sai suun kautta annosteltavia kortikosteroideja.

Satunnaistetuista 354 potilaasta 89,5 % etrasimodihaaran potilaista ja 88,8 % lumelääkehaaran potilaista oli mukana tutkimuksessa viikon 12 loppuun asti.

Ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen remission saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 12. Toissijaisiin päätetapahtumiin lukeutuivat endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden, limakalvojen paranemisen ja kliinisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuudet viikolla 12. Ensisijaiseen analyysiin, joka tehtiin viikolla 12, otettiin mukaan keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista tautia sairastavat potilaat, mMS-pistemäärällä 5–9 (ks. taulukko 3).

Lumelääkettä saaneisiin verrattuna etrasimodihoitoa saaneista potilaista merkitsevästi suurempi osuus saavutti kliinisen remission, endoskooppisen paranemisen, oireettomuuden ja limakalvojen paranemisen viikoilla 12 (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Tehon päätetapahtumat viikolla 12 saavuttaneiden potilaiden osuus ELEVATE UC 12 -tutkimuksessa

Päätetapahtumat	**Lumelääke N =112**		**Etrasimodi 2 mg N =222**		**Hoitojen välien ero (95 %:n lv) [a]**
	n	**(%)**	**n**	**(%)**	
Kliininen remissio[b]	**17**	**15 %**	**55**	**25 %**	**10 % (1 %, 18 %)[g]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle/ JAK-estäjälle	12/74	16 %	41/148	28 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskooppinen paraneminen[c]	**21**	**19 %**	**68**	**31 %**	**12 % (3 %, 21 %)[g]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle /	14/74	19 %	51/148	35 %	

JAK-estäjälle					
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	7/38	18 %	17/74	23 %	
Oireettomuus[d]	**33**	**30 %**	**104**	**47 %**	**17 % (7 %, 28 %)[g]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	23/74	31 %	73/148	49 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	10/38	26 %	31/74	42 %	
Limakalvojen paraneminen[e]	**10**	**9 %**	**36**	**16 %**	**7 % (1 %, 14 %)[g]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	8/74	11 %	28/148	19 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	2/38	5 %	8/74	11 %	
Kliininen vaste[f]	**46**	**41 %**	**138**	**62 %**	**21 % (10 %, 32 %)[h]**
Ei aiempaa altistusta biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	32/74	43 %	97/148	66 %	
Aiempi altistus biologiselle lääkkeelle / JAK-estäjälle	14/38	37 %	41/74	55 %	

[a] Hoitojen välinen ero (korjattuna aiemman biologisen lääkkeen / JAK-estäjän käytön, lähtötilanteen kortikosteroidin käytön ja lähtötilanteen mMS-pistemäärän perusteella).
[b] Kliinisen remission määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä), RB-osapistemäärä 0 ja ES-pistemäärä ≤ 1 (poislukien verenvuotoherkkyys).
[c] Endoskooppisen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys).
[d] Oireettomuuden määritelmä oli SF-osapistemäärä 0 (tai 1, jos pistemäärä oli laskenut lähtötilanteesta ≥ 1 pistettä) ja RB-osapistemäärä 0.
[e] Limakalvojen paranemisen määritelmä oli ES-pistemäärä ≤ 1 (pois lukien verenvuotoherkkyys) sekä histologinen remissio (Geboes Index -pistemäärä < 2,0, jolloin peräaukonpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja, eosinofiilien määrä ei ole kohonnut, peräaukonpoukamia ei ole tuhoutunut, eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta esiinny).
[f] Kliinisen vasteen määritelmä oli mMS-pistemäärän ≥ 2 pisteen ja ≥ 30 %:n lasku lähtötilanteesta ja RB-osapistemäärän ≥ 1 pisteen lasku lähtötilanteesta tai absoluuttinen RB-osapistemäärä ≤ 1.
[g] $p < 0,05$.
[h] $p < 0,001$.

Lisäanalyysi mMS-pistemäärällä 4
Tehon tulokset potilailta, joiden mMS oli 4 (mukaan lukien ES ≥ 2 ja RB-osapistemäärä ≥ 1), olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin tulosten kanssa.

Peräsuoleen rajoittuva tauti (proktiitti)
Peräsuoleen rajoittunutta tautia sairastavia potilaita arvioitaessa suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkettä saaneista saavutti kliinisen remission viikolla 12 (39 % vs. 8 %).

Oireiden paraneminen varhaisessa vaiheessa
Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista saavutti viikolla 4 oireettomuuden (28 % vs. 16 %) ja täydellisen oireettomuuden (12 % vs. 4 %), joka määriteltiin SF-osapistemääränä 0 ja RB-osapistemääränä 0.

Endoskooppinen ja histologinen arviointi
Limakalvon ulkonäön normalisoituminen endoskopiassa (endoskooppinen remissio) määriteltiin ES-pistemääränä 0. Suurempi osuus etrasimodihoitoa saaneista kuin lumelääkehoitoa saaneista saavutti endoskooppisen remission viikolla 12 (17 % vs. 8 %).

Endoskooppinen remissio ja Geboesin histologinen pistemäärä < 2,0 (jolloin peräsuolenpoukamissa tai lamina propriassa ei ole neutrofiileja eikä eosinofiilien määrä ole lisääntynyt, peräsuolenpoukamia ei ole tuhoutunut eikä eroosiota, haavaumia tai granulaatiokudosta ole esiintynyt) saavutettiin suuremmalla osalla etrasimodihoitoa saaneista potilaista kuin lumelääkettä saaneista potilaista viikolla 12 (10 % vs. 5 %).

Vatsakipu ja ulostamispakko
Etrasimodihoitoa saaneista potilaista suuremmalla osalla ei ollut vatsakipua (32 % vs. 18 %) eikä ulostamispakkoa (21 % vs. 12 %) lumelääkettä saaneisiin verrattuna viikolla 12.

Tulehduksellisen suolistosairauden kysely (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)
Etrasimodihoitoa saaneiden potilaiden IBDQ-kokonaispistemäärä parani lähtötilanteesta enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneiden potilaiden. IBDQ-kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta viikolla 12 oli etrasimodia saaneilla 47,5 ja lumelääkettä saaneilla 30,2.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset etrasimodin käytöstä haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Etrasimodin suun kautta annetun kerta-annoksen jälkeen C_{max} (enimmäispitoisuus)- ja AUC (pitoisuus/aika-kuvaajan pinta-ala) -arvot kasvoivat likimain annosriippuvaisesti tutkitulla annosalueella (0,1 mg - 5 mg). Useiden annosten jälkeen keskimääräinen C_{max}- ja AUC-arvo kasvoi hieman enemmän kuin annosriippuvaisesti annosalueella 0,7 mg - 2 mg. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin 7 päivän kuluessa 2 mg:n kerran vuorokaudessa annostelun jälkeen, jolloin keskimääräinen C_{max} oli 113 ng/ml ja AUC_{tau} 2163 h*ng/ml. Arvioitu vakaan tilan etrasimodin kertymissuhde vaihtelee noin 2-kertaisesta 3-kertaiseksi. Etrasimodin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla tutkittavilla.

Imeytyminen

Aika (T_{max}) etrasimodin enimmäispitoisuuden (C_{max}) saavuttamiseen plasmassa on noin 4 tuntia (vaihteluväli 2–8 tuntia) etrasimodin välittömästi lääkeainetta vapauttavien suun kautta annosteltavien lääkemuotojen annon jälkeen. Etrasimodi imeytyy laajasti sen perusteella, että läpäisevyys on suurta ja suhteellisen vähän etrasimodia poistuu muuttumattomana ulosteiden mukana (11,2 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta).

Ruoan vaikutus
Ruoan nauttiminen voi johtaa hiukan viivästyneeseen imeytymiseen (enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluva aika T_{max} pitenee 2 tunnilla). Ruoka ei vaikuta etrasimodin altistusta kuvaaviin arvoihin (C_{max} ja AUC), joten etrasimodi voidaan antaa aterioista riippumatta.

Jakautuminen

Etrasimodi jakautuu elimistön kudoksiin siten, että keskimääräinen oraalinen jakautumistilavuus (Vz/F) on 66 l. Etrasimodi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin (97,9 %), pääasiassa albumiiniin, ja se jakautuu pääasiassa kokoveren plasmafraktioon siten, että veren ja plasman välinen suhde on 0,7.

Biotransformaatio

Etrasimodi metaboloituu laajalti CYP2C8:n (38 %), CYP2C9:n (37 %) ja CYP3A4:n (22 %) välityksellä ja vähäisessä määrin CYP2C19:n ja CYP2J2:n välityksellä. Merkittävin plasmassa kiertävä komponentti on muuttumaton etrasimodi, ja pääasiallisia metaboliitteja ovat M3 ja M6. Etrasimodi osallistuu valtaosaan (> 90 %) S1P:n farmakologiasta. Etrasimodi metaboloituu laajalti oksidaation, dehydrogenaation ja konjugoitumisen kautta UDP-glukuronyylitransferaasien ja sulfotransferaasien vaikutuksesta.

Etrasimodi ei ole P-gp-, BCRP-, OATP1B1/3-, OAT1/3- tai OCT1/2-kuljettajaproteiinien kanta-aine. Näitä kuljettajaproteiineja estävät lääkkeet eivät todennäköisesti vaikuta etrasimodin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Suun kautta annon jälkeen ilmeinen vakaan tilan oraalinen puhdistuma (CL/F) oli noin 1 l/h. Etrasimodin eliminaation keskimääräinen efektiivinen puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) on noin 30 tuntia.

Erittyminen
Etrasimodi eliminoituu pääasiassa maksan kautta, ja 82 % radioaktiivisesta kokonaisannoksesta poistuu ulosteisiin ja 4,89 % virtsaan. Muuttumatonta etrasimodia havaittiin vain ulosteissa, mutta ei virtsassa.

Etrasimodin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

In vitro -tutkimukset osoittavat, että suositellulla annoksella 2 mg kerran vuorokaudessa etrasimodilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta CYP:n tai solukalvojen kuljettajaproteiinien välityksellä.

Farmakokinetiikka tietyissä potilasryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta
Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, sillä C_{max}- ja AUC-arvot olivat vastaavia vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali (ks. kohta 4.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien kohortissa (eGFR ≤ 29 ml/min) oli mukana kaksi potilasta, jotka eivät saaneet hemodialyysihoitoa, ja 6 loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavaa potilasta, jotka saivat hemodialyysihoitoa ennen etrasimodiannostelua. Etrasimodiannostelun jälkeisen hemodialyysin vaikutusta ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminta
Etrasimodi on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.2). Etrasimodin 2 mg:n kerta-annoksen kokonais-AUC-arvot olivat 13 %, 29 % ja 57 % suurempia lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla kuin tutkittavilla, joiden maksan toiminta on normaali.

Iäkkäät potilaat
Populaatiofarmakokineettisen analyysin tulokset osoittivat, että ikä ei vaikuta merkittävästi etrasimodin farmakokinetiikkaan yli 65 vuoden ikäisillä potilailla (potilaista 40 [3,7 %] oli ≥ 65-vuotiaita). Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikassa ei ole merkittävää eroa nuorempiin potilaisiin verrattuna.

Paino

Vähintään 40 kg:n painoisilla potilailla painon muutokset eivät muuta 2 mg:n etrasimodiannoksesta aiheutuvaa systeemistä altistusta kliinisesti merkittävästi. Alle 40 kg painavilla potilailla altistuksen oletetaan olevan noin 1,5-kertainen (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli, rotu ja etninen tausta
Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että sukupuolella, rodulla tai etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta etrasimodin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat
Populaatiofarmakokinettinen analyysi ennusti etrasimodialtistuksen olevan samankaltainen aikuisilla ja vanhemmilla nuorilla (16 vuotiaista alle 18-vuotiaisiin) haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Tietoja ei ole saatavilla etrasimodin antamisesta alle 16-vuotiaille lapsille tai nuorille.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille seuraavaa poikkeusta lukuun ottamatta: vasemman kammion valtimoissa havaittiin muutoksia (keskikalvon hypertrofiaa/hyperplasiaa) 3 ja 9 kuukauden pituisissa toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa koirilla altistustasoilla, jotka olivat AUC-arvon perusteella ≥ 24-kertaisia ihmisille suositellusta annoksesta aiheutuvaan altistukseen nähden. Tämän havainnon merkitys ihmisille on epävarma. Lisäksi altistusta ihmisen yleisimmille metaboliiteille (M3 ja M6) tutkittiin vain rotilla. Merkitys ihmisille on epävarma.

Hedelmällisyys ja lisääntymistoksisuus

Etrasimodi ei vaikuttanut uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen suurimmallakaan tutkitulla annoksella, jota käytettäessä altistumismarginaali oli uroksilla noin 467-kertainen ja naarailla 21-kertainen ihmisille suositellusta annoksesta ihmisille aiheutuvaan systeemiseen altistukseen nähden.

Etrasimodin päivittäinen anto tiineille rotille ja kaneille organogeneesin aikana johti implantaation jälkeiseen menetykseen ja vastaavasti pienempään elinkelpoisten sikiöiden määrään sekä sikiön ulkoisiin, viskeraalisiin ja/tai luuston epämuodostumiin ja poikkeamiin, vaikka emolle ei aiheutunut toksisuutta. Epämuodostumia havaittiin pienimmällä rotilla testatulla annoksella, ja emojen plasman AUC-arvo oli noin 5 kertaa suurempi kuin ihmiselle annettuna ihmisille suositellulla annoksella. Altistus ilman haittavaikutuksia olevalla annoksella (2 mg/kg/vrk) kanilla oli noin 0,8 kertaa suurempi kuin ihmiselle annettuna ihmisille suositellulla annoksella 2 mg/vrk.

Kun etrasimodia annettiin päivittäin suun kautta rotille tiineyden ja laktaation aikana, ensimmäisen sukupolven F1-poikasilla havaittiin alhaisempaa poikasten keskipainoa, poikasten heikompaa elinkelpoisuutta ja heikentynyttä hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä (implantaatioiden väheneminen ja lisääntynyt alkioiden menettäminen ennen implantaatiota). Altistus plasmassa (AUC) emoilla pienimmällä testatulla annoksella vastasi (1,1-kertainen) ihmisten altistusta ihmisille suositellulla annoksella. Etrasimodia havaittiin F1-poikasten plasmassa, mikä viittaa altistumiseen imettävän emon maidosta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Magnesiumstearaatti (E470b)

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Tabletin päällyste

Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133)
Indigokarmiinialumiinilakka (E132)
Tartratsiinialumiinilakka (E102)
Makrogoli 4000 (E1521)
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)
Talkki (E553b)
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suuritiheyksinen polyeteenipurkki (HDPE), joka on suljettu polypropyleenikorkilla, johon on integroitu kuivausaine. Pakkauskoko 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Alumiininen läpipainoliuska, joka on laminoitu orientoituun polyamiinikalvoon (oPA) ja integroituun kuivausainekerrokseen (HDPE/LDPE), ja jossa on paperi/alumiini/LDPE-tausta. Pakkauskoko 28 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Iso-Britannia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen kuin etrasimodi tuodaan markkinoille kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusohjelman sisällöstä ja esitystavasta, mukaan lukien viestintäkanavat, materiaalin jakelutapa ja muut ohjelmaan liittyvät seikat, jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten kanssa.

Ohjelman päätavoitteena on lisätä tietoisuutta lääkevalmisteen tärkeistä tunnistetuista ja mahdollisista riskeistä, joita ovat erityisesti makulaturvotus, oireinen bradykardia (mukaan lukien johtumishäiriöt), vakavat opportunistiset infektiot, syöpäsairaudet, alkioon ja sikiöön kohdistuvat haitat, vakava maksavaurio ja neurologiset PRES-tapahtumat tai kouristukset.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava kussakin jäsenvaltiossa, jossa etrasimodi on markkinoilla, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset, jotka oletettavasti määräävät sitä, saavat heitä koskevan seuraavan koulutuspaketin ja heillä on siihen pääsy:

- Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tarkistuslista
- Potilaan/huoltajan opas
- Perhesuunnitteluun liittyvä potilaskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tarkistuslista
Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetun tarkistuslistan pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:

Ennen ensimmäistä annosta
Luettelot testeistä ja tarkistuksista, jotka on tehtävä ennen Velsipity-hoidon aloittamista:

- Potilailta on rekisteröitävä sydänsähkökäyrä (EKG) mahdollisten lähtötilanteen sydämen toimintaan liittyvien poikkeavuuksien tunnistamiseksi.
- Velsipity-valmistetta ei pidä käyttää potilaille
  - joilla on ollut edeltävän 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabiili spelvaltimotauti (angina pectoris), aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoon johtanut dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III/IV sydämen vajaatoiminta.
  - joilla on ollut aiemmin tai on parhaillaan Mobitz II -tyypin toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sairaan sinuksen oireyhtymä tai sinus-eteiskatkos, ellei potilaalla ole toimivaa tahdistinta.
- Kardiologia on konsultoitava yleisen hyöty-riskisuhteen ja sopivimman seurantastrategian määrittämiseksi, jos potilaalla on esiintynyt oireista bradykardiaa ja jos potilaalla on ennestään jokin muu sydänsairaus.
- Varovaisutta on noudatettava, kun Velsipity-hoito aloitetaan potilaalle, joka käyttää myös sydämen syketiheyttä hidastavaa lääkehoitoa.
- Velsipity-hoitoa ei pidä käyttää, jos potilaalla on jokin aktiivinen infektio tai jos potilaalle on annettu eläviä, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävä rokote edeltävän 4 viikon aikana.
- Täydellisen verenkuvan, mukaan lukien lymfosyyttimäärän, tulokset on oltava saatavilla.
  - Velsipity-hoitoa ei pidä käyttää, jos absoluuttinen lymfosyyttimäärä on alle 0,2 x 10^9/l.
- Maksan toimintakokeiden (transaminaasit, bilirubiini) tulokset on oltava saatavilla.
  - Velsipity-hoitoa ei saa käyttää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle.
- Naisen, joka voi tulla raskaaksi, on annettava negatiivinen raskaustestin tulos ja potilaalle on kerrottava hoidon mahdollisista riskeistä sikiölle. Anna pehesuunnitteluun liittyvä potilaskortti kaikille naispotilaille, jotka voivat tulla raskaaksi.
- Velsipity-hoitoa ei saa käyttää raskauden aikana, eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
- Oftalmologista silmänpohjatutkimusta, mukaan lukien makulan tutkimusta, suositellaan.
  - Velsipity-hoitoa ei pidä käyttää, jos potilaalla on makulaturvotusta.

Seuranta hoidon aikana ja sen päätyttyä:

- Ensimmäisen annoksen jälkeen suositellaan seurantaa, jos potilaan leposyke on alle 50 lyöntiä minuutissa, jos potilaalla on toisen asteen eteis-kammiokatkos (AV-katkos) [Mobitz I -tyyppi] tai jos potilaalla on aiemmin ollut sydäninfarkti tai sydämen vajaatoiminta:
  - 4 tunnin seurantaa oireisen bradykardian (mukaan lukien heitehuimaus) merkkien ja oireiden varalta, ja tänä aikana syketiheyden ja verenpaineen seurantaa kerran tunnissa. EKG:n rekisteröimistä suositellaan ennen tätä 4 tunnin ajanjaksoa ja sen päätyttyä.
- Potilaan lisäseurantaa suositellaan, jos 4 tunnin seurantajakson päätyttyä:

- syketiheys on alle 45 lyöntiä minuutissa.
- sydämen syketiheys on mitatuista arvoista hitain 4 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, mikä voi viitata siihen, ettei suurinta syketiheyden laskua ole vielä tapahtunut.
- EKG:ssä todetaan toisen tai vaikeamman asteen eteis-kammiokatkos ensimmäistä kertaa.
- QTc-aika on ≥ 500 ms.

- Verenpaine suositellaan mittaamaan säännöllisesti hoidon aikana.
- Jos hoito aloitetaan uudelleen vähintään seitsemän vuorokauden tauon jälkeen, voidaan lähtötilanteen EKG:n rekisteröimistä ja/tai seurantaa harkita uudelleen riippuen ensimmäisen arvioinnin tuloksista, potilaan ominaisuuksien muutoksista ja tauon kestosta.
- Täydellinen verenkuva suositellaan määrittämään säännöllisesti hoidon aikana.
- Hoito on keskeytettävä, jos potilaalle kehittyy vakava infektio.
- Lääkärin on seurattava potilasta huolellisesti progressiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML) viittaavien kliinisten oireiden ja selittämättömien neurologisten löydösten varalta. Jos PML-tautia epäillään, etrasimodihoito on keskeytettävä, kunnes PML on poissujettu asianmukaisella diagnostisella arvioinnilla.
- Antineoplastisen, immunomodulatorisen tai immunosuppressiivisen hoidon (mukaan lukien kortikosteroidit) samanaikaisessa annossa on oltava varovainen, koska yhteiskäyttöön liittyy riski additiivisista immuunijärjestelmään kohdistuvista vaikutuksista.
- Elävien, heikennettyjen rokotteiden käyttöä on vältettävä vähintään 2 viikon ajan Velsipity-hoidon lopettamisen jälkeen.
- Maksaentsyymiarvoja on seurattava, kun hoito on kestänyt 1, 3, 6, 9 ja 12 kuukautta ja tämän jälkeen määräajoin. Velsipity pitää keskeyttää, jos merkittävä maksavaurio varmistuu.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä ja vältettävä raskaaksi tulemista hoidon aikana sekä vähintään 14 vuorokauden ajan Velsipity-hoidon lopettamisen jälkeen. Raskaustesti on tehtävä säännöllisin väliajoin. Jos nainen tulee raskaaksi Velsipity-hoidon aikana, hoito on heti lopetettava.
- Potilaalle, jolla on anamneesissa diabetes, uveiitti tai perussairautena/samanaikaisesti verkkokalvohäiriö, on tehtävä oftalmologinen arviointi säännöllisesti. Arviointi on tehtävä, jos potilaalla ilmenee muutoksia näkökyvyssä.
- Potilasta on varoitettava altistumisesta auringonvalolle ilman suojautumista, jotta voidaan ehkäistä ihosyövän kehittyminen. Potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti UVB-säteilyyn perustuvaa valohoitoa eikä PUVA-hoitoa.
- Potilaalle on kerrottava posteriorisen reversiibelin enkefalopatiaoireyhtymän (PRES) oireista. Jos etrasimodia saavalle potilaalle kehittyy neurologisia tai psykiatrisia oireita tai merkkejä, kallonsisäisen paineen nousuun viittaavia oireita tai merkkejä tai nopeutunutta neurologista heikkenemistä, kattavat fyysiset ja neurologiset tutkimukset on tehtävä ja magneettikuvausta on harkittava. Jos PRES-oireyhtymää epäillään, Velsipity-hoito pitää lopettaa.

Potilaan/huoltajan opas

Potilaiden/huoltajan oppaan pitää sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Velsipity-hoitoa ei saa käyttää potilaalle, joilla on ollut edeltävien 6 kuukauden aikana sydäninfarkti, epästabiili sepelvaltimotauti (angina pectoris), aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA-kohtaus), sairaalahoitoon johtanut dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta tai NYHA (New York Heart Association) -luokan III/IV sydämen vajaatoiminta.
- Velsipity-hoitoa ei tule käyttää potilaalle, joilla on ollut aiemmin tai on parhaillaan Mobitz II -tyypin toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkos, sairaan sinuksen oireyhtymä tai sinus-eteiskatkos, ellei potilaalla ole toimivaa tahdistinta.
- Sydänsähkökäyrä (EKG) on rekisteröitävä ennen ensimmäisen annoksen antoa.
- Jos potilaalla on tiettyjä sydämen toiminnan olemassa olevia poikkeavuuksia, sydämen syketiheyttä pitäisi seurata 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen ottamisen jälkeen oireellisen bradykardian (huimaus mukaan lukien) merkkien ja oireiden varalta. Tänä aikana syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava kerran tunnissa. EKG pitää rekisteröidä ennen tätä 4 tunnin ajanjaksoa ja sen päätyttyä.
- Potilaiden on kerrottava lääkärille, jos Velsipity-hoito tauotetaan vähintään seitsemäksi perättäiseksi päiväksi, koska sydämen toiminta voi olla tarpeen tutkia toistamiseen ennen hoidon aloittamista uudelleen.

- Potilasta on kehotettava Velsipity-hoitoa aloitettaessa raportoimaan heti oireista (kuten heitehuimaus, pyörrytys, pahoinvointi tai sydämentykytys), jotka voivat viitata sydämen syketiheyden hidastumiseen. Varovaisuutta on noudatettava yhteiskäytössä sydämen syketiheyttä hidastavien lääkkeiden kanssa. Potilaan on kerrottava aina käydessään lääkärin vastaanotolla, että hän saa Velsipity-hoitoa.
- Kuvaus infektioiden merkeistä/oireista, joista potilaan on oltava tietoinen hoidon aikana ja sen päätyttyä, jotta hän voi tarvittaessa hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolle.
- Kuvaus vakavan maksavaurion merkeistä/oireista, joista potilaan on oltava tietoinen, mukaan lukien selittämätön pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, väsymys, ruokahaluttomuus tai keltaisuus ja/tai tumma virtsa.
- Velsipity-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
    - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Velsipity-hoidon aikana ja vähintään 14 päivän ajan sen lopettamisen jälkeen.
    - Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy saada negatiivinen raskaustestin tulos ennen Velsipity-hoidon aloittamista. Jos potilas tulee raskaaksi Velsipity-hoidon aikana, hänen tulee kertoa siitä heti lääkärilleen. Raskaustesti on tehtävä säännöllisin väliajoin.
- Kuvaus makulaturvotuksen riskitekijöistä ja merkeistä/oireista sekä kehotus hakeutua lääkäriin, jos oireita ilmenee.
- Kerrottava, että potilaan pitää kertoa lääkärille, jos epäilyttäviä ihomuutoksia ilmenee, ja rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-säteilylle (ultraviolettisäteilylle) käyttämällä suojaavaa vaatetusta ja käyttämällä säännöllisesti auringonsuojavoidetta, jonka suojakerroin on korkea.
- PRES-oireyhtymän ja PML-taudin merkkien/oireiden kuvaus, joista potilaan on oltava tietoinen, mukaan lukien voimakas päänsärky, sekavuuden tunne, kouristuskohtaukset tai näön menetys.

Perhesuunnitteluun liittyvä potilaskortti
Raskautta koskevan potilaskortin (naisille, jotka voivat tulla raskaaksi) tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Velsipity-valmiste on sen sikiöön kohdistuvan riskin vuoksi vasta-aiheinen raskauden aikana, sekä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustestin tuloksen on oltava negatiivinen ennen hoidon aloitusta ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 14 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.
- Raskaustesti on tehtävä säännöllisin väliajoin.
- Jos nainen tulee raskaaksi Velsipity-hoidon aikana, hoito on lopetettava heti, ja potilaalle on tehtävä seurantatutkimuksia.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velsipity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
etrasimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää etrasimodiarginiinia määrän, joka vastaa 2 mg:aa etrasimodia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää tartratsiinia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia
28 kalvopäällysteistä tablettia
98 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Velsipity 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velsipity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
etrasimodi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää etrasimodiarginiinia määrän, joka vastaa 2 mg:aa etrasimodia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää tartratsiinia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Velsipity 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
etrasimodi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Myyntiluvan haltijan logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Velsipity 2 mg tabletti, kalvopäällysteinen
etrasimodi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Saat tämän pakkausselosteen lisäksi myös potilaskortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista sinun on oltava tietoinen. Pidä potilaskortti aina mukanasi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Velsipity on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Velsipity-valmistetta
3. Miten Velsipity-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Velsipity-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Velsipity on ja mihin sitä käytetään

Velsipity sisältää vaikuttavaa ainetta, jonka nimi on etrasimodi. Etrasimodi kuuluu lääkeryhmään, joka tunnetaan nimellä sfingosiini-1-fosfaattireseptorin modulaattorit.

Velsipity-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 16 vuotiaiden nuorten keskivaikeaa tai vaikeaa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden hoitoon. Haavainen paksusuolitulehdus on paksusuolen tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävän hyvää vastetta näille lääkkeille tai et pysty ottamaan niitä, sinulle voidaan antaa Velsipity-valmistetta sairauden merkkien ja oireiden lievittämiseen.

Velsipity-valmisteen vaikuttava aine etrasimodi estää imusoluja (eli lymfosyyttejä, jotka ovat tietyn tyyppisiä valkosoluja) kulkeutumasta imusolmukkeista (elimistön immuunijärjestelmän imusoluja sisältävästä osasta) vereen. Imusolut ovat osallisina tulehdukseen, joka liittyy haavaisen paksusuolitulehduksen kehittymiseen. Etrasimodi vähentää verenkierrossa olevien imusolujen määrää paksusuolen ympärillä ja siten auttaa vähentämään suolistotulehdusta ja sairauteen liittyviä oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Velsipity-valmistetta

Älä ota Velsipity-valmistetta
- jos olet allerginen etrasimodille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)

- jos terveydenhoidon ammattilainen on kertonut sinulle, että immuunijärjestelmäsi on merkittävästi heikentynyt
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus, epästabiilia rasitusrintakipua (sydämen verensaannin keskeytymisestä aiheutuvaa rintakipua, jota ilmenee levossa tai ilman ilmeistä laukaisevaa tekijää), aivohalvaus, ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö (TIA-kohtaus) tai edeltäneiden 6 kuukauden aikana tietyntyyppistä sydämen vaikeaa vajaatoimintaa
- jos sinulla on tietyntyyppisiä sydämen rytmihäiriöitä (sykkeen epäsäännöllisyyttä tai poikkeavuutta) – lääkäri tutkii sydämesi ennen hoidon aloittamista
- jos sinulla on aktiivinen vaikea-asteinen infektio tai aktiivinen krooninen infektio, kuten hepatiitti (maksatulehdus) tai tuberkuloosi
- jos sinulla on syöpä
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia
- jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä tehokasta ehkäisyä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Velsipity-valmistetta:
- jos sinulla on hidas sydämen syke tai otat tai olet äskettäin ottanut sydämen sykettä hidastavia lääkkeitä (esim. beetasalpaajia tai kalsiumkanavan salpaajia)
- jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai muita aivoverisuoniin liittyviä sairauksia
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä
- jos sinulla on infektio
- jos sinulla on vähäinen määrä imusoluja (tietyn tyyppisiä valkosoluja)
- jos olet äskettäin saanut tai aiot ottaa rokotuksen
- jos sinulla on joskus ollut näköongelmia tai muita oireita, jotka johtuvat nesteen kertymisestä silmän takaosaan
- jos sinulla on silmätulehdus
- jos sinulla on diabetes (voi aiheuttaa silmäongelmia)
- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on vaikea keuhkosairaus, kuten keuhkofibroosi (keuhkovaurio, johon liittyy kudoksen arpeutumista ja paksuuntumista), astma tai krooninen keuhkoahtaumatauti (tietyn tyyppinen keuhkosairaus, jolle on tunnusomaista pysyvä keuhkokudosvaurio).

<u>Hidas syke ja sydämen rytmihäiriöt</u>
Ennen kuin aloitat Velsipity-hoidon, lääkäri tutkii sydämesi sydänsähkökäyrällä (EKG-tutkimuksella, jolla mitataan sydämen sähköistä aktiivisuutta). Syynä on se, että Velsipity voi hoidon alussa aiheuttaa tilapäisesti sykkeen hidastumista ja muita sydämen rytmihäiriöitä. Kun näin käy, sinulle voi ilmaantua huimausta tai väsymystä tai sydämen syke voi tuntua hakkaavalta tai verenpaineesi voi laskea. Jos nämä vaikutukset ovat vaikea-asteisia, kerro siitä lääkärille, koska saatat tarvita välittömästi hoitoa. Jos aloitat hoidon uudelleen vähintään seitsemän perättäisen päivän tauon jälkeen, lääkäri voi tutkia sydämesi uudelleen EKG:llä.

Jos sinulla on tiettyjä sydänsairauksia, lääkäri tarkkailee sinua lisäksi vähintään 4 tunnin ajan ensimmäisen annoksen jälkeen. Lääkäri kehottaa sinua jäämään ensimmäisen Velsipity-annoksen jälkeen sairaalaan tai klinikalle neljän tunnin ajaksi ja mittaa sykkeesi ja verenpaineesi kerran tunnissa. Sinulta pitää rekisteröidä EKG ennen ensimmäistä Velsipity-annosta ja neljän tunnin tarkkailujakson jälkeen. Jos sykkeesi on neljän tunnin tarkkailujakson jälkeen hyvin hidas tai hidastuva tai jos EKG:ssä havaitaan poikkeavuuksia, pidempi tarkkailu voi olla tarpeen, kunnes nämä vaikutukset ovat hävinneet.

<u>Korkea verenpaine</u>
Koska Velsipity voi nostaa verenpainetta, lääkäri saattaa tarkistaa verenpaineesi säännöllisesti.

<u>Infektiot</u>
Velsipity vähentää veren valkosolujen määrää (erityisesti imusolujen määrää). Valkosolut torjuvat infektioita. Velsipity-hoidon aikana (ja noin 2 viikon ajan sen lopettamisen jälkeen) saatat saada

tavallista herkemmin infektioita ja mikä tahansa sinulla jo oleva infektio saattaa pahentua. Käänny lääkärin puoleen, jos saat infektion. Jos epäilet, että sinulla on infektio, jos sinulla on kuumetta, jos tunnet olosi flunssaiseksi, jos sinulla on vyöruusu tai päänsärkyä, johon liittyy niskajäykkyyttä, sekä valoherkkyyttä, pahoinvointia, ihottumaa ja/tai sekavuutta tai kohtauksia (kouristuskohtauksia) (nämä voivat olla herpesvirus- tai sieni-infektion aiheuttaman aivokalvotulehduksen ja/tai aivotulehduksen oireita), ota heti yhteyttä lääkäriin, koska nämä oireet voivat vaarallisia ja henkeä uhkaavia.

Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) on todettu Velsipity-valmisteen kaltaisten lääkkeiden käytön yhteydessä. PML on harvinainen aivojen virusinfektio, joka voi johtaa vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan. PML:n oireita ovat näköhäiriöt, etenevä heikkous, kömpelyys, muistin menetys ja sekavuus. Jos sinulla ilmenee mitä tahansa näistä oireista, kerro siitä heti lääkärille. Lääkäri harkitsee, tarvitaanko tämän sairauden arvioimiseksi lisäkokeita, ja lopettaa Velsipity-hoitosi, jos PML varmistuu.

Makulaturvotus
Velsipity voi aiheuttaa näköön liittyvän ongelman nimeltään makulaturvotus (makulan eli silmän takaosassa olevan verkkokalvon keskiosan turvotus). Lääkäri tarkistaa näkösi suunnilleen silloin, kun aloitat Velsipity-hoidon, ja koska tahansa huomatessasi muutoksia näössäsi hoidon aikana. Kerro lääkärille kaikista muutoksista näössäsi. Makulaturvotuksen kehittymisen riski on suurempi, jos sinulla on diabetes, uveiitti (uvean eli silmämunan valkuaisen alla olevan kerroksen tulehdus) tai tiettyjä muita silmäongelmia. Jos sinulla on näitä sairauksia, lääkäri tarkistaa näkösi suunnilleen silloin, kun aloitat Velsipity-hoidon, ja säännöllisesti hoidon aikana.

Jos sinulla on mitä tahansa seuraavassa mainittuja haittavaikutuksia, ilmoita niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle.
- sumeutta tai varjoja näkökentän keskellä
- sokea kohta näkökentän keskellä
- valoherkkyys
- näet värit (värisävyt) epätavallisesti

Syöpä
Velsipity heikentää immuunijärjestelmääsi. Se lisää syöpien, erityisesti ihosyöpien, kehittymisen riskiä. Velsipity-valmisteen kaltaisten lääkkeiden yhteydessä on todettu ihosyöpiä. Kerro heti lääkärille, jos huomaat ihokyhmyjä (esim. kiiltäviä, helmimäisiä kyhmyjä), läiskiä tai avoimia haavoja, jotka eivät parane muutamassa viikossa. Ihosyövän oireita voivat olla ihokudoksen poikkeava kasvu tai muutokset (esim. epätavalliset pigmenttiluomet), joiden väri, muoto tai koko muuttuu ajan myötä. Koska ihosyövän riski on olemassa, sinun pitää rajoittaa altistumista auringonvalolle ja UV-valolle (ultraviolettisäteilylle) käyttämällä suojaavaa vaatetusta ja käyttämällä säännöllisesti auringonsuojavoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) on tila, jossa aivoissa esiintyy turvotusta. PRES:n oireita ovat päänsärky, muutokset näkökyvyssä, tietoisuuden vähentyminen, sekavuus ja kouristuskohtaukset. Jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Rokotukset
Jos sinun pitää ottaa rokotus, pyydä ensin neuvoa lääkäriltä. Rokotteet eivät välttämättä toimi Velsipity-hoidon aikana niin hyvin kuin niiden pitäisi. Sinun on varmistettava ennen hoidon aloittamista, että rokotuksesi ovat ajan tasalla. Niin kutsutut eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet voivat laukaista infektion, joka niiden pitäisi estää, ja siksi ne on annettava vähintään neljä viikkoa ennen Velsipity-hoidon aloittamista tai kun hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään kaksi viikkoa.

Maksan toimintakokeet
Velsipity voi vaikuttaa maksasi toimintaan. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy seuraavia oireita: ihon tai silmänvalkuaisten kellastuminen, epätavallisen tumma (ruskea) virtsa, kipu vatsan alueen

(mahan) oikealla puolella, väsymys, tavallista vähäisempi näläntunne tai selittämätön pahoinvointi ja oksentelu.

Lääkäri määrää maksan toiminnan seuraamiseksi sinulle verikokeita ennen hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen.

Keuhko-ongelmat
Velsipity voi vaikuttaa keuhkojen toimintaan. Potilailla, joilla on vaikea-asteisia keuhko-ongelmia, näiden haittavaikutusten kehittymisen todennäköisyys on tavallista suurempi.

Muut haavaisen paksusuolitulehduksen hoidot
Yleensä lääkäri kehottaa sinua lopettamaan muut haavaiseen paksusuolitulehdukseen saamasi hoidot kortikosteroideja (kuten kortisonia) ja mesalatsiinia lukuun ottamatta. Joitakin haavaiseen paksusuolitulehduksen hoitoon tarkoitetttuja lääkkeitä voidaan käyttää myös muiden sairauksien hoitoon. Kerro lääkärille kaikista muista ottamistasi lääkkeistä. Kun vaihdat aiemmasta hoidosta toiseen, infektioriski voi additiivisen immunosuppressiivisen vaikutuksen riskin vuoksi olla jonkin aikaa tavallista suurempi. Älä käytä muita immunosuppressiivisia valmisteita ellei lääkäri ole niin määrännyt.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Jos Velsipity-hoitoa käytetään raskauden aikana, se voi vahingoittaa syntymätöntä lasta. Lääkäri kertoo sinulle ennen hoidon aloittamista sikiön vahingoittumisen riskistä, ja sinun pitää tehdä raskaustesti sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Lääkäri antaa sinulle potilaskortin, jossa selitetään, miksi et saa tulla raskaaksi Velsipity-hoidon aikana. Siinä selitetään myös mitä sinun tulee tehdä, jotta et tulisi raskaaksi Velsipity-hoidon aikana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vielä vähintään 14 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta Raskaus, ehkäisy ja imetys kohdassa 2).

Jos mikä tahansa näistä koskee sinua, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Velsipity-valmistetta.

Lapset ja nuoret
Älä anna tätä lääkettä lapsille ja alle 16-vuotiaille nuorille. Velsipity-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Velsipity
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Velsipity voi muuttaa joidenkin toisten lääkkeiden vaikutusta. Jotkin muut lääkkeet voivat myös muuttaa Velsipity-valmisteen vaikutusta.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa erityisesti seuraavia muita lääkkeitä:
- sydämen lyöntitiheyttä ja verenpainetta sääteleviä lääkkeitä (beetasalpaajia ja kalsiumkanavan salpaajia); näiden lääkkeiden käyttö voi voimistaa Velsipityn vaikutusta sydämen rytmihäiriöihin.
- sydämen rytmiä tai sykettä säätteleviä lääkkeitä (rytmihäiriölääkkeitä).
- immuunijärjestelmään vaikuttavia lääkkeitä; näiden lääkkeiden käyttö Velsipityn kanssa voi heikentää immuunijärjestelmää.
- rokotteita; jos sinun pitää ottaa rokotus, keskustele lääkärin kanssa. Sinun ei pidä ottaa Velsipity-valmistetta ainakaan kahteen viikkoon ennen rokotusta. Sinun ei pidä ottaa Velsipity-valmistetta ainakaan neljään viikkoon eläviä taudinaiheuttajia sisältävän rokotteen saamisen jälkeen.
- flukonatsoli (sienilääke) ja tietyt muut lääkkeet voivat nostaa Velsipity-valmisteen pitoisuuksia veressä, mikä lisää Velsipity-valmisteesta aiheutuvien haittavaikutusten riskiä. Näitä lääkkeitä ei suositella ottamaan samanaikaisesti Velsipity-valmisteen kanssa, ja lääkäri antaa sinulle tästä lisätietoa.

- rifampisiini, entsalutamidi ja tietyt muut lääkkeet voivat pienentää Velsipity-valmisteen pitoisuuksia veressä, mikä vähentää sen tehoa. Näitä lääkkeitä ei suositella ottamaan samanaikaisesti Velsipity-valmisteen kanssa, ja lääkäri antaa sinulle tästä lisätietoa.

Velsipity saattaa hieman lisätä joidenkin ehkäisypillereiden vapauttamien hormonien pitoisuuksia. Olet edelleen suojassa raskaudelta, mutta mahdollisuus saada haittavaikutuksia ehkäisypillereistä voi olla suurempi. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Raskaus, ehkäisy ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus ja ehkäisy
Älä käytä Velsipity-valmistetta raskauden aikana, jos yrität tulla raskaaksi, tai jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi etkä käytä tehokasta ehkäisyä. Jos Velsipity-valmistetta käytetään raskauden aikana, siitä aiheutuu riski, että vauva voi vahingoittua. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri kertoo sinulle ennen hoidon aloittamista sikiön vahingoittumisen riskistä, ja sinun pitää tehdä raskaustesti sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Velsipity-hoidon aikana ja vähintään 14 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele luotettavista ehkäisymenetelmistä lääkärin kanssa.

Lääkäri antaa sinulle potilaskortin, jossa selitetään, miksi et saa tulla raskaaksi Velsipity-hoidon aikana.

Jos tulet raskaaksi Velsipity-hoidon aikana, ota heti yhteyttä lääkäriin. Lääkäri todennäköisesti lopettaa hoidon (ks. kohta ”Jos lopetat Velsipity-valmisteen ottamisen” kohdassa 3), ja sikiön terveyttä seurataan raskauden aikaisilla tutkimuksilla.

Imetys
Et saa imettää Velsipity-hoidon aikana, jotta vältät vauvalle aiheutuvien haittavaikutusten riskin, sillä Velsipity voi erittyä rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Velsipity-valmisteella ei odoteta olevan vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Sinulla voi kuitenkin olla heitehuimausta Velsipity-valmisteen ottamisen jälkeen. Siinä tapauksessa et saa ajaa tai käyttää koneita.

Velpisity sisältää tartratsiinia (E102)
Velsipity sisältää väriaine tartratsiinia (E102), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Velpisity sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Velsipity-valmistetta otetaan

Velsipity-hoito aloitetaan haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Miten lääke otetaan
- Suositeltu Velsipity-annos on yksi 2 mg:n tabletti kerran päivässä.
- Ota Velsipity ruoan kanssa kolmen ensimmäisen päivän ajan. Sen jälkeen voit ottaa Velsipity-valmistetta kerran päivässä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

- Niele tabletti kokonaisena veden kanssa. Älä jaa, murskaa tai pureskele tablettia ennen sen nielemistä, koska se voi muuttaa sitä, kuinka paljon lääkettä pääsee kehoosi.

Jos otat enemmän Velsipity-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut enemmän Velsipity-valmistetta kuin sinun pitäisi, soita heti lääkärille tai hakeudu heti sairaalaan. Ota lääkkeen pakkaus ja tämä pakkausseloste mukaan.

Jos unohdat ottaa Velsipity-valmistetta
- Jos unohdat ottaa Velsipity-valmisteen, ota se niin pian kuin muistat. Jos et kuitenkaan muista ottaa annosta koko päivänä, jätä annos välistä ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Velsipity-valmisteen oton
Älä lopeta Velsipity-valmisteen ottamista tai muuta annosta keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lääkäri päättää tauottaa hoitosi vähintään 7 päivän ajaksi, lääke on otettava ruoan kanssa kolmena ensimmäisenä päivänä, kun käynnistät Velsipity-hoidon uudelleen. Sen jälkeen voit ottaa Velsipity-valmisteen ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jos käynnistät Velsipity-hoidon uudelleen vähintään seitsemän peräkkäisen päivän tauon jälkeen, voi ilmetä uudelleen samanlainen vaikutus sykkeeseen kuin aloittaessasi hoidon ensimmäisen kerran ja sinua voi olla tarpeen tarkkailla sairaalassa tai klinikalla. Älä käynnistä Velsipity-hoitoa uudelleen yli seitsemän päivän tauon jälkeen keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Velsipity säilyy elimistössä enintään 14 päivän ajan lopettamisen jälkeen. Valkosolujen (lymfosyyttien) määrä voi pysyä alhaisena enintään noin 2 viikon ajan, ja tässä pakkausselosteessa kuvattuja haittavaikutuksia voi edelleen ilmetä (ks. ”Mahdolliset haittavaikutukset” kohdassa 4) tämän ajanjakson aikana.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset
Jos havaitset jonkin alla luetelluista haittavaikutuksista, jotka voivat muuttua vakaviksi, kerro siitä heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

Yleinen (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- bradykardia (hidas sydämen syke)
- hypertensio (korkea verenpaine)
- virtsatietulehdus (niiden elimistön osien tulehdus, jotka keräävät virtsaa ja joiden kautta se poistuu elimistöstä)
- alempien hengitysteiden infektio (infektio alemmissa hengityisteissä tai keuhkoissa).

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)
- eteis-kammiokatkos (tietyn tyyppinen sydämen rytmihäiriö)
- makulaturvotus (makulan eli silmän takaosassa olevan verkkokalvon keskiosan turvotus).

Muut haittavaikutukset
Kerro heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleinen (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)
- lymfopenia (imusolujen eli tietyn tyyppisten valkosolujen vähäinen määrä).

Yleinen (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)
- hyperkolesterolemia (korkea kolesterolipitoisuus veressä)
- päänsärky
- huimauksen tunne
- kohonneet maksaentsyymi-arvot verikokeissa, mikä voi olla merkki ongelmista maksan toiminnassa
- neutropenia (neutrofiilien eli tietyn tyyppisten valkosolujen vähäinen määrä)
- näkökyvyn heikentyminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Velsipity-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä purkissa, läpipainopakkauksessa ja pahvipakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
- Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat pakkauksessa vaurioita tai merkkejä siitä, että pakkaukseen on kajottu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Velsipity sisältää
- Vaikuttava aine on etrasimodi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää etrasimodiarginiinia määrän, joka vastaa 2 mg:aa etrasimodia.
- Muut apuaineet ovat:

  Tablettiydin
  Magnesiumstearaatti (E470b), mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460i), natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

  Tabletin päällyste
  Briljanttisininen FCF alumiinilakka (E133), indigokarmiinialumiinilakka (E132), tartratsiinialumiinilakka (E102), makrogoli 4000 (E1521), poly(vinyylialkoholi) (E1203), talkki (E553b) ja titaanidioksidi (E171)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Velsipity 2 mg on vihreä, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, joka on halkaisijaltaan noin 6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu "ETR" ja vastakkaiselle puolelle "2".

Pakkauskoot:

- Purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia
- Läpipainopakkaus, jossa on 28 kalvopäällysteistä tablettia
- Läpipainopakkaus, jossa on 98 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussels
Belgia

Valmistajat
Almac Pharma Services (Irlanti) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, A91 P9KD
Irlanti

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: http://www.ema.europa.eu.