

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Velsipity 2 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'étrasimod arginine, équivalent à 2 mg d'étrasimod.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 0,0156 mg de tartrazine (E102), un colorant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé pelliculé vert, rond, d'environ 6 mm de diamètre, portant la mention « ETR » gravée en creux sur une face et la mention « 2 » gravée en creux sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Velsipity est indiqué dans le traitement des patients âgés de 16 ans et plus atteints de rectocolite hémorragique (RCH) modérément à sévèrement active en cas de réponse insuffisante, de perte de réponse ou d'intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique.

Posologie

La dose recommandée est de 2 mg d'étrasimod en une prise par jour.

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, le traitement doit être poursuivi avec la prochaine dose planifiée ; la dose suivante ne doit pas être doublée.

Interruption de la dose

En cas d'interruption du traitement pendant 7 jours consécutifs ou plus, il est recommandé de reprendre le traitement avec de la nourriture lors des 3 premières doses.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

L'étrasimod doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de plus de 65 ans, compte tenu des données limitées disponibles et de la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables dans cette population.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'étrasimod ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'étrasimod chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Compte tenu des données limitées chez les adolescents âgés de 16 ans et plus, l'étrasimod doit être utilisé avec prudence, en particulier lorsque le poids corporel est inférieur à 40 kg, en raison du risque d'augmentation de l'exposition (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Il est recommandé d'administrer l'étrasimod avec de la nourriture pendant les 3 premiers jours afin d'atténuer les effets transitoires éventuels de diminution de la fréquence cardiaque liés à l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). L'étrasimod peut ensuite être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être divisés, écrasés ou mâchés car ces méthodes n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État d'immunodéficience (voir rubrique 4.4).
- Patients ayant présenté, au cours des 6 derniers mois, un infarctus du myocarde, un angor de poitrine instable, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la *New York Heart Association* (NYHA).
- Antécédents ou présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type Mobitz II ou du troisième degré, d'une maladie du nœud sinusal ou d'un bloc sino-atrial, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- Infections actives sévères, infections chroniques actives telles que l'hépatite ou la tuberculose (voir rubrique 4.4).
- Tumeurs malignes actives.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Bradyarythmie et retards de conduction auriculo-ventriculaire

Instauration du traitement par étrasimod

Avant l'instauration du traitement par étrasimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients afin de rechercher les anomalies cardiaques préexistantes. Chez les patients présentant certaines affections préexistantes, une surveillance après l'administration de la première dose est recommandée (voir ci-dessous). Lors de la reprise du traitement après une interruption de 7 jours consécutifs ou plus, il peut être envisagé de répéter l'ECG initial et/ou la surveillance en fonction des résultats de la première évaluation, de l'évolution des caractéristiques du patient et de la durée de l'interruption.

L'instauration du traitement par étrasimod peut entraîner une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards de conduction AV (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Des précautions s'imposent lorsque l'étrasimod est instauré chez des patients recevant un traitement par un bêta-bloquant en raison des effets additionnels potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque. La même prudence s'impose si les patients reçoivent des inhibiteurs calciques, des médicaments allongeant l'intervalle QT, des substances antiarythmiques de classe Ia et de classe III (voir rubrique 4.5), car la co-administration de ces substances avec l'étrasimod peut entraîner des effets additifs.

Une interruption temporaire du traitement par bêta-bloquant peut s'avérer nécessaire avant l'instauration du traitement par étrasimod, en fonction de la FC au repos avant l'instauration du traitement par étrasimod (voir également rubrique ci-dessous et rubrique 4.5).

Si une interruption est jugée nécessaire, le traitement par bêta-bloquant peut être réinstauré en fonction du temps nécessaire pour atteindre la fréquence cardiaque initiale. Le traitement par bêta-bloquant peut être instauré chez les patients recevant des doses stables d'étrasimod.

L'avis d'un cardiologue doit être obtenu avant l'instauration du traitement par étrasimod afin de déterminer le rapport bénéfice/risque global et la stratégie de surveillance la plus appropriée chez les patients présentant les affections suivantes :

- allongement significatif de l'intervalle QT ($QTcF \geq 450$ ms chez les hommes, ≥ 470 ms chez les femmes) ;
- arythmies nécessitant un traitement par des médicaments antiarythmiques de classe Ia ou de classe III ;
- cardiopathie ischémique instable, antécédents d'arrêt cardiaque, maladie cérébrovasculaire (survenue plus de 6 mois avant l'instauration du traitement) ou hypertension non contrôlée ;
- antécédents de bradycardie symptomatique, de syncope cardigénique récurrente ou d'apnée du sommeil sévère non traitée.

Surveillance de la première dose chez les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes

En raison du risque de diminution transitoire de la fréquence cardiaque lors de l'instauration du traitement par étrasimod, une surveillance de 4 heures en vue de détecter tout signe et symptôme de bradycardie symptomatique après l'administration de la première dose est recommandée chez les patients présentant une fréquence cardiaque au repos < 50 bpm, un bloc AV du deuxième degré [type Mobitz I], ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance avec mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures pendant cette période de 4 heures. Il est recommandé d'effectuer un ECG avant et à la fin de cette période de 4 heures.

Une surveillance supplémentaire est recommandée chez les patients si, à la fin de la période de 4 heures :

- la fréquence cardiaque est < 45 bpm ;
- la valeur de la fréquence cardiaque est celle la plus basse après l'administration de la dose, ce qui suggère que la diminution maximale de la fréquence cardiaque n'a peut-être pas encore eu lieu ;
- l'ECG révèle des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus ;
- l'intervalle QTc est ≥ 500 ms.

Dans ces cas, une prise en charge appropriée doit être mise en place et l'observation doit se poursuivre jusqu'à ce que les symptômes/anomalies aient disparu. Si un traitement médical est nécessaire, la surveillance doit être poursuivie pendant la nuit et une période de surveillance de 4 heures doit être répétée après l'administration de la deuxième dose d'étrasimod.

Infections

Risque d'infections

L'étrasimod entraîne une réduction moyenne du nombre des lymphocytes dans le sang périphérique allant de 43 à 55 % des valeurs initiales sur 52 semaines en raison de la séquestration réversible des lymphocytes dans les tissus lymphoïdes (voir rubrique 5.1). L'étrasimod peut donc augmenter la susceptibilité aux infections (voir rubrique 4.8).

Avant l'instauration du traitement, une numération formule sanguine (NFS) récente, notamment une numération des lymphocytes (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois ou après l'arrêt d'un traitement antérieur de la RCH), doit être obtenue.

Des évaluations de la NFS sont également recommandées régulièrement au cours du traitement. Une numération absolue des lymphocytes $< 0,2 \times 10^9/L$, si elle est confirmée, doit entraîner l'interruption du traitement par étrasimod jusqu'à ce que le taux soit $> 0,5 \times 10^9/L$. La reprise du traitement par étrasimod peut être envisagée (voir rubrique 4.2).

L'instauration du traitement par étrasimod chez les patients présentant une infection active doit être retardée jusqu'à la résolution de l'infection (voir rubrique 4.3).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler rapidement les symptômes d'infection à leur médecin. Des stratégies diagnostiques et thérapeutiques efficaces doivent être mises en œuvre chez les patients présentant des symptômes d'infection pendant le traitement.

Si un patient développe une infection grave, l'interruption du traitement par étrasimod doit être envisagée.

Étant donné que des effets pharmacodynamiques résiduels, tels que la diminution du nombre des lymphocytes périphériques, peuvent persister jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par étrasimod, la vigilance vis-à-vis des infections doit être maintenue pendant toute cette période (voir rubrique 5.1).

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus John Cunningham (VJC) qui survient généralement chez les patients immunodéprimés et qui peut entraîner le décès ou un handicap sévère. Les symptômes typiques de la LEMP sont divers, évoluent en quelques jours ou semaines et comprennent une faiblesse unilatérale progressive ou une maladresse des membres, des troubles de la vision et des modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation provoquant une confusion et des changements de la personnalité.

Des cas de LEMP ont été rapportés chez des patients atteints de sclérose en plaques et traités par des modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) et ont été associés à certains facteurs de

risque (par exemple, patients immunodéprimés, polythérapie avec des immunosuppresseurs). Les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes cliniques ou aux résultats neurologiques inexplicables pouvant évoquer une LEMP. En cas de suspicion de LEMP, le traitement par étrasimod doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue par une évaluation diagnostique appropriée.

Si la LEMP est confirmée, le traitement par étrasimod doit être interrompu.

Traitements antérieurs et concomitants par des antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens

Au cours des études cliniques, les patients recevant l'étrasimod ne devaient pas recevoir de façon concomitante des traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs non stéroïdiens utilisés pour le traitement de la RCH. Au cours des études cliniques, l'utilisation concomitante de corticoïdes a été autorisée. Cependant, les données à long terme sur l'utilisation concomitante de l'étrasimod et des corticoïdes sont limitées (voir rubrique 5.1).

Il convient de faire preuve de prudence lors de la co-administration d'étrasimod et de traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (y compris les corticoïdes) aux patients, en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire au cours d'un tel traitement (voir rubrique 4.5).

Lors du relai d'une thérapie immunosuppressive à l'étrasimod, la durée des effets ainsi que le mécanisme d'action doivent être pris en compte afin d'éviter des effets additionnels non intentionnels sur le système immunitaire. Le respect d'une période de sevrage (washout) appropriée peut s'avérer nécessaire.

Vaccinations

Il n'existe pas de données cliniques sur la sécurité et l'efficacité des vaccinations chez les patients sous étrasimod. Les vaccins peuvent être moins efficaces s'ils sont administrés pendant le traitement par étrasimod. Si des vaccins vivants atténusés sont nécessaires, ils doivent être administrés au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement par étrasimod. L'utilisation de vaccins vivants atténusés doit être évitée pendant le traitement par étrasimod et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par étrasimod (voir rubrique 5.1).

Il est recommandé de mettre à jour les vaccinations conformément au calendrier de vaccination en vigueur avant d'instaurer un traitement par étrasimod.

Atteinte hépatique

Des élévations des aminotransférases peuvent survenir chez les patients recevant l'étrasimod (voir rubrique 4.8). Des valeurs récentes des taux de transaminases et de la bilirubine (c'est-à-dire au cours des 6 derniers mois) doivent être disponibles avant l'instauration du traitement par étrasimod.

En l'absence de symptômes cliniques, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être contrôlés aux Mois 1, 3, 6, 9 et 12 du traitement et régulièrement par la suite.

Les patients qui présentent des symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique, tels que des nausées inexplicables, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fatigue, une anorexie ou un ictere et/ou des urines foncées, doivent faire l'objet d'un contrôle des enzymes hépatiques. Le traitement par étrasimod doit être interrompu si une atteinte hépatique significative est confirmée (par exemple, lalanine aminotransférase [ALAT] dépasse 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] et la bilirubine totale dépasse 2 fois la LSN).

La reprise du traitement dépendra de la détermination d'une autre cause d'atteinte hépatique et des bénéfices pour le patient de la reprise du traitement par étrasimod par rapport aux risques de réapparition du dysfonctionnement hépatique. Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir que les patients souffrant d'une maladie hépatique préexistante soient exposés à un risque accru

d'augmentation des enzymes hépatiques lorsqu'ils prennent de l'étrasimod, la prudence s'impose chez les patients présentant des antécédents de maladie hépatique significative.

Augmentation de la pression artérielle

Au cours des études cliniques, l'hypertension a été plus fréquemment rapportée chez les patients traités par étrasimod que chez les patients traités par le placebo (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être surveillée pendant le traitement par étrasimod et prise en charge de manière appropriée.

Femmes en âge de procréer

D'après les études effectuées chez l'animal, l'étrasimod peut être nocif pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3). En raison du risque pour le fœtus, l'étrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (voir rubriques 4.3 et 4.6). Avant l'instauration du traitement, les femmes en âge de procréer doivent être informées de ce risque pour le fœtus, doivent présenter un test de grossesse négatif et doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Œdème maculaire

Les modulateurs du récepteur de la S1P, notamment l'étrasimod, ont été associés à un risque accru d'œdème maculaire. Un œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels a été rapporté chez 0,3 % des patients traités par Velsiply.

Les patients présentant des antécédents de diabète, d'uvéite et/ou de rétinopathie sous-jacente/coexistante présentent un risque accru d'œdème maculaire pendant le traitement par étrasimod (voir rubrique 4.8). Il est recommandé que ces patients fassent l'objet d'une évaluation ophtalmologique avant l'instauration du traitement par étrasimod et qu'ils fassent l'objet d'évaluations de suivi pendant la durée du traitement.

Chez les patients ne présentant pas les facteurs de risques ci-dessus, une évaluation ophtalmologique du fond d'œil, notamment de la macula, est recommandée au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement par étrasimod (les cas rapportés avec l'étrasimod sont survenus pendant cette période) et à tout moment en cas de modification de la vision pendant le traitement par étrasimod.

Les patients qui présentent des symptômes visuels d'œdème maculaire doivent faire l'objet d'une évaluation et, si cela est confirmé, le traitement par étrasimod doit être interrompu. La décision de réintroduire l'étrasimod après résolution doit prendre en compte les bénéfices et les risques potentiels pour chaque patient.

Tumeurs malignes

Des cas de tumeurs malignes (notamment des tumeurs malignes cutanées) ont été rapportés chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P. Si une lésion cutanée suspecte est observée, elle doit être rapidement évaluée.

En raison du risque potentiel de tumeurs cutanées malignes, les patients traités par étrasimod doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection. Ces patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

De rares cas de SEPR ont été rapportés chez des patients recevant des modulateurs du récepteur de la S1P. Si un patient traité par étrasimod présente des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques

(par exemple, des déficits cognitifs, des changements de comportement, des troubles visuels corticaux ou tout autre symptôme/signe neurologique cortical), tout symptôme/signe évoquant une augmentation de la pression intracrânienne ou une détérioration neurologique accélérée, le médecin doit rapidement programmer un examen clinique et neurologique complet et envisager une IRM. Les symptômes du SEPR sont généralement réversibles mais peuvent évoluer vers un accident vasculaire cérébral ischémique ou une hémorragie cérébrale. Un retard dans le diagnostic et le traitement peut entraîner des séquelles neurologiques permanentes. En cas de suspicion de SEPR, le traitement par étrasimod doit être interrompu.

Interaction avec d'autres médicaments, polymorphisme du CYP2C9

L'étrasimod ne doit pas être coadministré avec un agent thérapeutique ou une association d'agents qui sont des inhibiteurs modérés à puissants de deux ou plusieurs des CYP suivants (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'étrasimod (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de l'étrasimod n'est pas recommandée en cas de co-administration avec un agent thérapeutique ou d'une association d'agents qui sont des inducteurs modérés à puissants de deux ou plusieurs des CYP suivants (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) en raison du risque de diminution de l'exposition à l'étrasimod (voir rubrique 4.5).

L'utilisation de l'étrasimod n'est pas recommandée chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 (< 5 % de la population) et qui prennent des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8 et/ou du CYP3A4 en raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'étrasimod (voir rubrique 4.5).

Effets respiratoires

Des réductions du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) absolu et de la capacité vitale forcée (CVF) ont été observées chez des patients traités par des modulateurs du récepteur de la S1P, notamment l'étrasimod. L'étrasimod doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie respiratoire sévère (par exemple, fibrose pulmonaire, asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive).

Excipients

Tartrazine

Ce médicament contient de la tartrazine (E102) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des inhibiteurs des CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 sur l'étrasimod

La co-administration d'étrasimod et de fluconazole à l'état d'équilibre (inhibiteur modéré du CYP2C9 et du CYP3A4) a augmenté l'exposition (ASC) de l'étrasimod de 84 %. La co-administration d'étrasimod et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents qui sont des inhibiteurs modérés à puissants de deux ou plusieurs des CYP suivantes (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) (par exemple, fluconazole) augmente l'exposition à l'étrasimod et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet des inducteurs des CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4 sur l'étrasimod

La co-administration d'étrasimod et de rifampicine (inducteur puissant du CYP3A4, modéré du CYP2C8 et du CYP2C9) a diminué l'exposition (ASC) de l'étrasimod de 49 %. La co-administration

d'étrasimod et d'un agent thérapeutique ou d'une association d'agents qui sont des inducteurs modérés à puissants de deux ou plusieurs des CYP suivantes (CYP2C8, CYP2C9 et CYP3A4) (par exemple, rifampicine, enzalutamide) diminue l'exposition à l'étrasimod et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Effet du polymorphisme du CYP2C9

En raison du risque d'augmentation de l'exposition à l'étrasimod, la co-administration d'étrasimod chez les patients connus ou suspectés d'être des métaboliseurs lents du CYP2C9 (< 5 % de la population) et qui prennent des médicaments qui sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C8 et/ou du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Bêta-bloquants et inhibiteurs calciques

L'instauration d'un bêta-bloquant lors d'un traitement stable par étrasimod n'a pas été étudiée.

L'effet de la co-administration d'étrasimod et d'un inhibiteur calcique n'a pas été étudié.

La prudence est recommandée pour les patients recevant des médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou la conduction auriculo-ventriculaire en raison des effets additifs potentiels sur la diminution de la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4).

Médicaments antiarythmiques, médicaments allongeant l'intervalle QT, médicaments pouvant diminuer la fréquence cardiaque

L'étrasimod n'a pas été étudié chez les patients prenant des médicaments allongeant l'intervalle QT.

Les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple, quinidine, procaïnamide) et de classe III (par exemple, amiodarone, sotalol) ont été associés à des cas de torsades de pointes chez des patients souffrant de bradycardie. Si un traitement par étrasimod est envisagé chez des patients traités par des médicaments antiarythmiques de classe Ia ou de classe III, il convient de demander l'avis d'un cardiologue (voir rubrique 4.4).

En raison des effets additifs potentiels sur la fréquence cardiaque, si l'instauration d'un traitement par étrasimod est envisagée chez des patients traités par des médicaments allongeant l'intervalle QT, il convient de demander l'avis d'un cardiologue (voir rubrique 4.4).

Traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosupresseurs non stéroïdiens

L'étrasimod n'a pas été étudié en association avec des thérapies anti-néoplasiques, immunomodulatrices ou immunsuppressives non stéroïdiennes. La prudence est de mise en cas d'administration concomitante en raison du risque d'effets additifs sur le système immunitaire au cours de ce traitement et dans les semaines qui suivent (voir rubrique 4.4).

Vaccination

Les vaccins peuvent être moins efficaces s'ils sont administrés pendant et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement par étrasimod. L'utilisation de vaccins vivants atténués peut entraîner un risque d'infection et doit donc être évitée pendant le traitement par étrasimod et pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par étrasimod (voir rubrique 4.4).

Contraceptifs oraux

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'un contraceptif oral contenant 30 mcg d'éthinylestradiol et 150 mcg de lévonorgestrel lorsqu'il est co-administré avec de l'étrasimod. La co-administration d'étrasimod et

d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel augmente les valeurs de l'ASC de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel d'environ 24 % et 32 %, respectivement.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les femmes

Velsipity est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace (voir rubrique 4.3). Par conséquent, avant l'instauration du traitement chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse négatif doit être disponible et des conseils doivent être prodigués concernant le risque grave pour le fœtus. En raison du temps nécessaire à l'élimination de l'étrasimod de l'organisme après l'arrêt du traitement, le risque potentiel pour le fœtus peut persister et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par étrasimod et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Des mesures spécifiques sont également incluses dans la liste de contrôle destinée aux professionnels de santé. Ces mesures doivent être mises en œuvre avant que l'étrasimod ne soit prescrit à des patientes et pendant le traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'étrasimod chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). L'expérience clinique avec un autre modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate a indiqué un risque 2 fois plus élevé de malformations congénitales majeures en cas d'administration pendant la grossesse par rapport au taux observé dans la population générale. D'après l'expérience chez l'humain, l'étrasimod peut provoquer des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant le premier trimestre de la grossesse. Les données limitées disponibles sur l'étrasimod chez l'homme suggèrent également un risque accru d'issues de grossesses anormales. Par conséquent, Velsipity est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Le traitement par étrasimod doit être arrêté au moins 14 jours avant de planifier une grossesse (voir rubrique 4.4). En cas de grossesse survenant pendant le traitement par étrasimod, celui-ci doit être immédiatement interrompu. Un avis médical doit être donné concernant le risque d'effets nocifs pour le fœtus associé au traitement et des examens de suivi doivent être effectués.

Allaitement

On ne sait pas si l'étrasimod est excrété dans le lait maternel. Une étude menée sur des rates allaitantes a démontré que l'étrasimod était excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'étrasimod ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de l'étrasimod sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Dans les études effectuées chez l'animal, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'étrasimod n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Cependant, les patients présentant des sensations vertigineuses après avoir pris de l'étrasimod doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à la disparition des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont la lymphopénie (11 %) et les céphalées (7 %).

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients traités par étrasimod sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégorie de fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection des voies urinaires ^a , infection des voies respiratoires inférieures ^b	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphopénie ^c	Neutropénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercholestérolémie ^d	
Affections du système nerveux		Céphalées, sensations vertigineuses	
Affections oculaires		Troubles visuels	Œdème maculaire
Affections cardiaques		Bradycardie ^e	Bloc auriculo-ventriculaire ^f
Affections vasculaires		Hypertension	
Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques	

^a L'infection des voies urinaires comprend l'infection des voies urinaires et la cystite.

^b L'infection des voies respiratoires inférieures comprend la bronchite et la pneumonie.

^c La lymphopénie comprend la lymphopénie, la diminution des lymphocytes et la diminution du pourcentage de lymphocytes.

^d L'hypercholestérolémie comprend l'hypercholestérolémie et l'augmentation du cholestérol sanguin.

^e La bradycardie comprend la bradycardie et la bradycardie sinusale. Voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

^f Le bloc auriculo-ventriculaire comprend le bloc du premier ou du deuxième degré de type Mobitz I. Voir « Description de certains effets indésirables » ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Bradarythmie

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, une bradycardie a été rapportée comme un effet indésirable le jour de l'instauration du traitement chez 1,5 % des patients traités par étrasimod. Au Jour 2, une bradycardie a été rapportée comme un effet indésirable chez 0,4 % des patients traités

par étrasimod. La bradycardie a été rapportée plus fréquemment lors de la surveillance par ECG (voir rubrique 5.1).

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, le jour de l'instauration du traitement, des événements de blocs AV du premier ou du deuxième degré de type Mobitz I ont été rapportés comme effets indésirables chez 0,6 % des patients traités par étrasimod. Les événements de bloc AV étaient pour la plupart transitoires et asymptomatiques. L'allongement de l'intervalle PR a été rapporté plus fréquemment lors de la surveillance par ECG (voir rubrique 5.1).

Infections

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, le taux global d'infections et le taux d'infections graves chez les patients traités par étrasimod ont été comparables à ceux des patients ayant reçu le placebo (18,8 % contre 17,7 % et 0,6 % contre 1,9 %, respectivement). L'étrasimod a augmenté le risque d'infections des voies urinaires et d'infections des voies respiratoires inférieures (voir tableau 1).

Réduction du nombre de lymphocytes et du nombre de neutrophiles dans le sang

L'étrasimod bloque partiellement et de façon réversible la capacité des lymphocytes à sortir des organes lymphoïdes, réduisant ainsi le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique (voir rubrique 5.1). La proportion de patients traités par étrasimod ayant présenté un nombre de lymphocytes inférieur à $0,2 \times 10^9/l$ était de 3,5 % dans les études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Ces événements n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. L'étrasimod a entraîné une diminution réversible du nombre de neutrophiles ; la proportion de patients traités par l'étrasimod ayant présenté un nombre de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$ était de 0,2 % dans les études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12. Ces événements n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement.

Élévation des enzymes hépatiques

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, des élévations de l'ALAT à 5 fois et 3 fois la LSN ou plus sont survenues chez 0,9 % et 4,0 % des patients traités par étrasimod, respectivement.

La majorité (75 %) des patients dont le taux d'ALAT était supérieur à 3 fois la LSN ont poursuivi le traitement par étrasimod avec des valeurs revenant à moins de 3 fois la LSN pendant le traitement.

Globalement, le pourcentage d'arrêt du traitement en raison d'élévations des enzymes hépatiques a été de 0,4 % chez les patients traités par étrasimod.

L'augmentation des enzymes hépatiques comprend les événements suivants : augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, augmentation de lalanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, trouble hépatique, anomalie du bilan de la fonction hépatique et augmentation des transaminases (voir tableau 1).

Augmentation de la pression artérielle

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, les patients traités par étrasimod ont présenté une augmentation moyenne d'environ 1 à 4 mm Hg de la pression artérielle systolique et d'environ 1 à 2 mm Hg de la pression artérielle diastolique. L'augmentation a été détectée pour la première fois après 2 semaines de traitement et est restée dans l'intervalle moyen spécifié pour les augmentations de la pression artérielle tout au long du traitement. L'hypertension a été rapportée comme un effet indésirable chez 2,1 % des patients traités par étrasimod. Tous les événements ont été de sévérité légère à modérée.

Oedème maculaire

Au cours des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, un œdème maculaire a été rapporté chez 0,4 % des patients traités par étrasimod.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Chez les patients présentant un surdosage en étrasimod, les signes et symptômes de bradycardie doivent être surveillés, ce qui peut inclure une surveillance pendant la nuit. Des mesures régulières de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et des ECG doivent être effectués. Il n'existe pas d'antidote spécifique à l'étrasimod. La diminution de la fréquence cardiaque induite par l'étrasimod peut être inversée par l'administration parentérale d'atropine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P), étrasimod Code ATC : L04AE05

Mécanisme d'action

L'étrasimod est un modulateur du récepteur de la sphingosine-1-phosphate (S1P) qui se lie aux récepteurs S1P_{1,4,5} et est un agoniste équilibré de la protéine G et de la bêta-arrestine au niveau du S1P₁. L'étrasimod a une activité minimale sur la S1P₃ et aucune activité sur la S1P₂. L'étrasimod bloque partiellement et de façon réversible la capacité des lymphocytes à sortir des organes lymphoïdes, réduisant ainsi le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique et, par conséquent, le nombre de lymphocytes activés dans les tissus.

Le mécanisme par lequel l'étrasimod exerce des effets thérapeutiques dans la RCH est inconnu mais pourrait impliquer la réduction de la migration des lymphocytes dans les sites d'inflammation. La réduction des lymphocytes dans la circulation périphérique induite par l'étrasimod a des effets différentiels sur les sous-populations leucocytaires, avec des diminutions plus importantes dans les cellules impliquées dans la réponse immunitaire adaptative connue pour être impliquée dans la pathologie de la RCH. L'étrasimod a un impact minime sur les cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée, qui contribuent à l'immunosurveillance.

Effets pharmacodynamiques

Fréquence et rythme cardiaques

L'étrasimod peut entraîner une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et de la conduction AV à l'instauration du traitement (voir rubriques 4.4 et 4.8). Au Jour 1, chez les patients atteints de RCH des études ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12, 33 % des sujets ont présenté une bradycardie (nadir FC inférieure à 60 bpm au cours des 4 premières heures), ou une bradycardie significative chez 2,5 % (nadir FC inférieure à 50 bpm). Aucun patient n'a eu une FC < 40 bpm après la première dose. La diminution moyenne la plus importante de la fréquence cardiaque a été observée aux Heures 2 ou 3 après l'administration de la dose. Au Jour 1, la variation moyenne (ET) de l'intervalle PR avant l'administration et 4 heures après l'administration d'étrasimod était de 5,5 ms (18,84). Un allongement de l'intervalle PR > 200 ms a été enregistré sur l'ECG chez 5,1 % des sujets et un allongement plus important (> 230 ms) chez 1,8 % des sujets.

Réduction du nombre de lymphocytes et de neutrophiles dans le sang

Au cours des études cliniques contrôlées, la numération moyenne des lymphocytes a diminué d'environ 50 % par rapport à l'inclusion après 2 semaines (numération moyenne approximative des lymphocytes dans le sang de $0,9 \times 10^9/L$), conformément au mécanisme d'action, et la baisse du

nombre de lymphocytes s'est maintenue pendant le traitement par étrasimod en une prise par jour. Une réduction du nombre de neutrophiles a été observée dans les études cliniques contrôlées avec l'étrasimod, la numération moyenne des neutrophiles est restée généralement dans la fourchette normale pendant le traitement par l'étrasimod. La diminution de la numération des neutrophiles s'est maintenue pendant le traitement par l'étrasimod et a été réversible à l'arrêt du traitement.

Les sous-ensembles de lymphocytes B [CD19⁺] et T [CD3⁺], T auxiliaires [CD3⁺CD4⁺] et T cytotoxiques [CD3⁺CD8⁺] du sang périphérique ont tous été réduits, alors que les cellules tueuses naturelles (natural killer) et les monocytes ne l'ont pas été. Les lymphocytes T auxiliaires ont été plus sensibles aux effets de l'étrasimod que les lymphocytes T cytotoxiques.

La numération absolue des lymphocytes dans le sang périphérique est revenue à la normale chez 90 % des patients dans un délai de 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement, selon un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de population.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'étrasimod a été évaluée au cours de 2 études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (ELEVATE UC 52 et ELEVATE UC 12) chez des patients âgés de 16 à 80 ans atteints de rectocolite hémorragique modérément à sévèrement active.

Les deux études incluaient des patients présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à une ou plusieurs des options thérapeutiques suivantes : aminosalicylés oraux, corticoïdes, thiopurines, inhibiteurs des Janus kinases (JAK) ou agents biologiques (par exemple, anti-TNF, anti-intégrines, anti-IL12/23). Les patients recrutés présentaient une RCH confirmée par endoscopie et histopathologie, l'étendue de la maladie étant ≥ 10 cm à partir de la marge anale. Les patients atteints de rectite isolée ont également été inclus dans l'étude à condition qu'ils remplissent tous les autres critères d'inclusion.

Les patients recrutés avaient un score Mayo modifié (mMS) de 4 à 9 avec un sous-score endoscopique ≥ 2 et un sous-score de saignement rectal ≥ 1. L'évaluation principale était basée sur la population ayant un mMS de 5 à 9. Les patients recrutés dans les deux études avaient un âge moyen de 40 ans, avec 3 (0,4 %) patients âgés de moins de 18 ans et 45 (6 %) patients âgés de 65 ans ou plus ; 57 % étaient des hommes, 82 % étaient caucasiens et 13 % étaient asiatiques.

Les patients participant à ces études pouvaient avoir reçu les traitements de la RCH concomitants suivants : doses quotidiennes stables d'aminosalicylés oraux et/ou de corticoïdes oraux (\leq 20 mg de prednisone, \leq 9 mg de budésonide, ou un stéroïde équivalent). Un traitement concomitant par immunomodulateurs, agents biologiques, 5-ASA rectal ou corticoïdes rectaux n'était pas autorisé.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 était une étude de « traitement continu », comprenant, au total, 433 patients randomisés pour recevoir 2 mg d'étrasimod ou un placebo selon un rapport de 2/1, administrés par voie orale une fois par jour. Les patients sont restés sous le traitement qui leur avait été attribué pendant toute la durée de l'étude.

À l'inclusion, les patients recrutés avaient un mMS médian de 7, 8 % des patients recrutés présentaient une rectite isolée. Au total, 30 % des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques/inhibiteurs de JAK ; 14 % des patients avaient déjà été exposés à > 1 agent biologique/inhibiteur de JAK et 11 % des patients avaient déjà été exposés à des anti-intégrines. À l'inclusion, 77 % des patients recevaient des aminosalicylés par voie orale et 31 % des patients recevaient des corticoïdes par voie orale.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la Semaine 12 et à la Semaine 52, la rémission clinique étant définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution \geq 1 point par rapport à l'inclusion), un sous-

score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients ayant obtenu une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique, une cicatrisation muqueuse, une réponse clinique, une rémission clinique sans corticoïdes et une rémission clinique prolongée. L'analyse principale a été réalisée à la Semaine 12 et à la Semaine 52 chez les patients atteints d'une maladie modérément à sévèrement active, définie par un mMS de 5 à 9 (voir tableau 2).

Sur les 433 patients randomisés, 91,7 % et 86,1 % ont atteint la Semaine 12 dans le groupe étrasimod et le groupe placebo, respectivement. À partir de la semaine 12, les patients qui ne présentaient pas d'amélioration par rapport à l'inclusion ou qui présentaient des critères d'aggravation de la maladie pouvaient interrompre leur traitement à la discrétion de l'investigateur et continuer à participer à l'étude d'extension en ouvert. Au cours de cette étude de traitement continu, 55,7 % et 31,9 % des patients ont terminé le traitement à la Semaine 52 dans le groupe étrasimod et le groupe placebo, respectivement.

Une proportion significativement plus importante de patients traités par étrasimod a obtenu une rémission clinique, une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique et une cicatrisation muqueuse à la Semaine 12 et à la Semaine 52, une rémission clinique sans corticoïdes et une rémission clinique prolongée à la Semaine 52, par rapport au placebo (voir tableau 2).

Tableau 2 : Proportion de patients ayant atteint les critères d'efficacité à la Semaine 12 et à la Semaine 52 au cours de l'étude ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Étrasimod 2 mg N = 274		Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Critères d'évaluation à la Semaine 12					
Rémission clinique^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 % ; 27 %)^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	9/93	10 %	60/194	31 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	1/42	2 %	14/80	18 %	
Amélioration endoscopique^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 % ; 29 %)^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	17/93	18 %	76/194	39 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/42	5 %	20/80	25 %	
Rémission symptomatique^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 % ; 34 %)^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	22/93	24 %	101/194	52 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	7/42	17 %	25/80	31 %	
Cicatrisation muqueuse^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 % ; 23 %)^l

	Placebo N = 135		Étrasimod 2 mg N = 274		Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	6/93	7 %	47/194	24 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	0/42	0 %	11/80	14 %	
Réponse clinique^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 % ; 38 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	35/93	38 %	132/194	68 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	11/42	26 %	39/80	49 %	
Critères d'évaluation à la Semaine 52					
Rémission clinique^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 % ; 32 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Amélioration endoscopique^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 % ; 34 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/42	5 %	24/80	30 %	
Rémission symptomatique^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 % ; 34 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Cicatrisation muqueuse^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 % ; 25 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	10/93	11 %	55/194	28 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	1/42	2 %	18/80	23 %	

	Placebo N = 135		Étrasimod 2 mg N = 274		Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Réponse clinique^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 % ; 34 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	25/93	27 %	103/194	53 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	6/42	14 %	29/80	36 %	
Rémission clinique prolongée	3	2 %	49	18 %	16 % (11 % ; 21 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/93	2 %	41/194	21 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	1/42	2 %	8/80	10 %	
Rémission clinique sans corticoïdes^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 % ; 32 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	7/93	8 %	71/194	37 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/42	5 %	17/80	21 %	
Rémission clinique sans corticoïdes chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusionⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 % ; 36 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	2/26	8 %	22/59	37 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	1/14	7 %	5/28	18 %	
Rémission symptomatique sans corticoïdes^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 % ; 34 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	19/93	20 %	97/194	50 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	6/42	14 %	22/80	28 %	
Amélioration endoscopique sans corticoïdes^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 % ; 34 %) ^l
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/ inhibiteur de JAK	12/93	13 %	78/194	40 %	

	Placebo N = 135		Étrasimod 2 mg N = 274		Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Différence de traitement (ajustée en fonction des facteurs de stratification de l'exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK, de l'utilisation de corticoïdes à l'inclusion et du groupe mMS à l'inclusion).

^b La rémission clinique a été définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion), un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité).

^c L'amélioration endoscopique a été définie comme un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité).

^d La rémission symptomatique a été définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et un sous-score de saignement rectal de 0.

^e La cicatrisation muqueuse a été définie par un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité) avec une rémission histologique (score de l'indice de Geboes < 2,0, indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, l'absence d'augmentation des éosinophiles et l'absence de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcérasions ou de granulation tissulaire).

^f La réponse clinique a été définie comme une diminution ≥ 2 points et ≥ 30 % par rapport à l'inclusion du mMS, et une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal ou un sous-score de saignement rectal absolu ≤ 1.

^g Une rémission clinique prolongée a été définie comme une rémission clinique à la Semaine 12 et à la Semaine 52.

^h Une rémission clinique sans corticoïdes a été définie comme une rémission clinique à la Semaine 52 sans avoir reçu de corticoïdes pendant au moins 12 semaines immédiatement avant la Semaine 52.

ⁱ La rémission clinique sans corticoïdes chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion a été définie comme la rémission clinique à la Semaine 52 sans avoir reçu de corticoïdes pendant au moins 12 semaines précédant la Semaine 52 chez les patients traités par corticoïdes à l'inclusion.

^j La rémission symptomatique sans corticoïdes a été définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et un sous-score de saignement rectal de 0 pendant au moins 12 semaines précédant la Semaine 52.

^k L'amélioration endoscopique sans corticoïdes a été définie comme un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité) pendant au moins 12 semaines précédant la Semaine 52.

^l p < 0,001.

Analyse complémentaire du mMS 4

Les résultats d'efficacité chez les patients présentant un mMS de 4 (notamment un sous-score endoscopique ≥ 2 et sous-score de saignement rectal ≥ 1) étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Rectite isolée

Une plus grande proportion de patients présentant une rectite isolée à l'inclusion et traités par étrasimod par rapport au placebo a obtenu une rémission clinique à la Semaine 12 (46 % contre 29 %) et à la Semaine 52 (42 % contre 14 %).

Amélioration précoce des symptômes

À la Semaine 2 (première visite de l'étude), une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a obtenu une rémission symptomatique (16 % contre 11 %). À la Semaine 4, une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a obtenu une rémission symptomatique complète (11 % contre 4 %) définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 et un sous-score de saignement rectal de 0.

Évaluation endoscopique et histologique

La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse (rémission endoscopique) a été définie comme un sous-score endoscopique de 0. Une plus grande proportion de patients traités par étrasimod

que ceux recevant le placebo a obtenu une rémission endoscopique à la Semaine 12 (15 % contre 4 %), à la Semaine 52 (26 % contre 6 %), et à la fois à la Semaine 12 et à la Semaine 52 (11 % contre 2 %).

La rémission endoscopique et le score histologique de Geboes < 2,0 (indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes ou la lamina propria et l'absence d'augmentation des éosinophiles, l'absence de destruction des cryptes et l'absence d'érosion, d'ulcération ou de tissu de granulation) ont été obtenus par une plus grande proportion de patients traités par étrasimod par rapport au placebo à la Semaine 12 (11 % contre 2 %) et à la Semaine 52 (18 % contre 5 %).

Douleur abdominale et impériosité

À la Semaine 12, une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a présenté une absence de douleur abdominale (27 % contre 13 %) et une absence d'urgence intestinale (19 % contre 7 %). À la Semaine 52, une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a présenté une absence de douleur abdominale (22 % contre 7 %) et une absence d'urgence intestinale (19 % contre 8 %).

Questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ)

Les patients traités par étrasimod, par rapport au placebo, ont présenté une amélioration plus importante du score total de l'IBDQ par rapport à l'inclusion. Les variations au niveau du score total de l'IBDQ à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion avec l'étrasimod comparé au placebo étaient respectivement de 42,8 et 27,4, et les variations au niveau du score total de l'IBDQ à la Semaine 52 par rapport à l'inclusion avec l'étrasimod comparé au placebo étaient respectivement de 55,8 et 38,1.

ELEVATE UC 12

Au cours de l'étude ELEVATE UC 12, 354 patients ont été randomisés pour recevoir 2 mg d'étrasimod ou un placebo selon un rapport de 2/1, administrés par voie orale une fois par jour.

À l'inclusion, les patients recrutés avaient un mMS médian de 7, avec 5,6 % des patients ayant un mMS de 4, 67 % ayant un mMS de 5 à 7 (maladie modérément active), et 27,4 % ayant un mMS > 7 (maladie sévèrement active). 8 % des patients recrutés présentaient une rectite isolée. Au total, 33 % des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques/inhibiteurs de JAK ; 18 % des patients avaient déjà été exposés à > 1 agent biologique/inhibiteur de JAK et 12 % des patients avaient déjà été exposés à des anti-intégrines. À l'inclusion, 83 % des patients recevaient des aminosalicylés par voie orale et 28 % des patients recevaient des corticoïdes par voie orale.

Sur les 354 patients randomisés, 89,5 % et 88,8 % ont atteint la Semaine 12 dans le groupe étrasimod et le groupe placebo, respectivement.

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une rémission clinique à la Semaine 12. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la proportion de patients ayant obtenu une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique, une cicatrisation muqueuse et une réponse clinique à la Semaine 12. L'analyse principale a été réalisée à la Semaine 12 chez les patients atteints d'une maladie modérément à sévèrement active, définie par un mMS de 5 à 9 (voir tableau 3).

Une proportion significativement plus importante de patients traités par étrasimod a obtenu une rémission clinique, une amélioration endoscopique, une rémission symptomatique et une cicatrisation muqueuse à la Semaine 12, par rapport au placebo (voir tableau 3).

Tableau 3 : Proportion de patients ayant atteint les critères d'efficacité à la Semaine 12 au cours de l'étude ELEVATE UC 12

Critères d'évaluation	Placebo N = 112		Étrasimod 2 mg N = 222		Différence de traitement (IC à 95 %) ^a
	n	%	n	%	
Rémission clinique^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 % ; 18 %)^g
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	12/74	16 %	41/148	28 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	5/38	13 %	14/74	19 %	
Amélioration endoscopique^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 % ; 21 %)^g
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	14/74	19 %	51/148	35 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	7/38	18 %	17/74	23 %	
Rémission symptomatique^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 % ; 28 %)^g
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	23/74	31 %	73/148	49 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	10/38	26 %	31/74	42 %	
Cicatrisation muqueuse^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 % ; 14 %)^g
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	8/74	11 %	28/148	19 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	2/38	5 %	8/74	11 %	
Réponse clinique^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 % ; 32 %)^h
Aucune exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	32/74	43 %	97/148	66 %	
Exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Différence de traitement (ajustée en fonction des facteurs de stratification de l'exposition antérieure à un agent biologique/inhibiteur de JAK, de l'utilisation de corticoïdes à l'inclusion et du groupe mMSS à l'inclusion).

^b La rémission clinique a été définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion), un sous-score de saignement rectal de 0 et un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité).

^c L'amélioration endoscopique a été définie par un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité).

^d La rémission symptomatique a été définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 (ou 1 avec une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion) et un sous-score de saignement rectal de 0.

^e La cicatrisation muqueuse a été définie par un sous-score endoscopique ≤ 1 (à l'exclusion de la friabilité) avec une rémission histologique (score de l'indice de Geboes $< 2,0$, indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes épithéliales ou la lamina propria, l'absence d'augmentation des éosinophiles et l'absence de destruction des cryptes, d'érosions, d'ulcérasions ou de granulation tissulaire).

^f La réponse clinique a été définie comme une diminution ≥ 2 points et $\geq 30\%$ par rapport à l'inclusion du mMS, et une diminution ≥ 1 point par rapport à l'inclusion du sous-score de saignement rectal ou un sous-score de saignement rectal absolu ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Analyse complémentaire du mMS 4

Les résultats d'efficacité chez les patients présentant un mMS de 4 (notamment un sous-score endoscopique ≥ 2 et sous-score de saignement rectal ≥ 1) étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Rectite isolée

Une plus grande proportion de patients présentant une rectite isolée à l'inclusion et traités par étrasimod par rapport au placebo a obtenu une rémission clinique à la Semaine 12 (39 % contre 8 %).

Amélioration précoce des symptômes

À la Semaine 4, une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a obtenu une rémission symptomatique (28 % contre 16 %) et une rémission symptomatique complète (12 % contre 4 %) définie par un sous-score de fréquence des selles de 0 et un sous-score de saignement rectal de 0.

Évaluation endoscopique et histologique

La normalisation de l'aspect endoscopique de la muqueuse (rémission endoscopique) a été définie comme un sous-score endoscopique de 0. Une plus grande proportion de patients traités par étrasimod par rapport au placebo a obtenu une rémission endoscopique à la Semaine 12 (17 % contre 8 %).

La rémission endoscopique et le score histologique de Geboes $< 2,0$ (indiquant l'absence de neutrophiles dans les cryptes ou la lamina propria et l'absence d'augmentation des éosinophiles, l'absence de destruction des cryptes et l'absence d'érosion, d'ulcérasion ou de granulation tissulaire) ont été obtenus par une plus grande proportion de patients traités par étrasimod par rapport au placebo à la Semaine 12 (10 % contre 5 %).

Douleur abdominale et urgence intestinale

À la Semaine 12, une plus grande proportion de patients traités par étrasimod que ceux recevant le placebo a présenté une absence de douleur abdominale (32 % contre 18 %) et une absence d'urgence intestinale (21 % contre 12 %).

Questionnaire sur les maladies inflammatoires de l'intestin (IBDQ)

Les patients traités par étrasimod, par rapport au placebo, ont présenté une amélioration plus importante du score total de l'IBDQ par rapport à l'inclusion. Les variations au niveau du score total de l'IBDQ à la Semaine 12 par rapport à l'inclusion avec l'étrasimod comparé au placebo étaient de 47,5 et 30,2, respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'étrasimod dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la RCH (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une administration orale unique d'étrasimod, la C_{max} et l'ASC ont augmenté de façon approximativement proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses étudié (0,1 mg à 5 mg). Après l'administration de doses multiples, la C_{max} et l'ASC moyennes ont augmenté légèrement plus que proportionnellement à la dose, de 0,7 mg à 2 mg. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours suivant l'administration de 2 mg une fois par jour, avec une C_{max} moyenne de 113 ng/mL et une ASC_{tau} de 2 163 h*ng/mL. Le rapport d'accumulation estimé de l'étrasimod à l'état d'équilibre varie d'environ 2 à 3 fois. La pharmacocinétique de l'étrasimod est similaire chez les sujets sains et les sujets atteints de RCH.

Absorption

Le temps (T_{max}) pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) après l'administration orale de formes pharmaceutiques orales à libération immédiate d'étrasimod est d'environ 4 heures (intervalle de 2 à 8 heures). L'absorption de l'étrasimod est importante, sur la base d'une perméabilité élevée et de l'observation d'une quantité relativement faible d'étrasimod intact éliminé dans les fèces (11,2 % de la dose radioactive administrée).

Effet de la nourriture

La prise de nourriture peut entraîner un léger retard d'absorption (le T_{max} médian a augmenté de 2 heures). La nourriture n'a pas d'effet sur les mesures d'exposition à l'étrasimod (C_{max} et ASC) ; l'étrasimod peut donc être administré sans tenir compte des repas.

Distribution

L'étrasimod se distribue dans les tissus corporels avec un volume de distribution oral moyen (Vz/F) de 66 L. L'étrasimod est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (97,9 %), principalement à l'albumine, et se distribue principalement dans la fraction plasmatique du sang total avec un rapport sang/plasma de 0,7.

Biotransformation

L'étrasimod est largement métabolisé par le CYP2C8 (38 %), le CYP2C9 (37 %) et le CYP3A4 (22 %), avec des contributions mineures par le CYP2C19 et le CYP2J2. Le principal composant circulant dans le plasma est l'étrasimod inchangé et les métabolites principaux M3 et M6. L'étrasimod contribue à la majorité de la pharmacologie de la S1P (> 90 %). L'étrasimod est largement métabolisé par oxydation, déshydrogénéation et conjugaison par les UGT et les sulfotransférases.

L'étrasimod n'est pas un substrat des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 ou OCT1/2. Il est peu probable que les médicaments qui sont des inhibiteurs de ces transporteurs aient un impact sur la pharmacocinétique de l'étrasimod.

Élimination

Après administration orale, la clairance (CL/F) orale apparente à l'état d'équilibre était d'environ 1 l/h. La demi-vie ($t_{1/2}$) moyenne d'élimination plasmatique effective de l'étrasimod est d'environ 30 heures.

Excrétion

L'étrasimod est principalement éliminé par voie hépatique avec une récupération de 82 % de la dose radioactive totale dans les fèces et de 4,89 % dans les urines. L'étrasimod inchangé n'a été détecté que dans les fèces, mais pas dans les urines.

Effet de l'étrasimod sur d'autres médicaments

Des études *in vitro* indiquent que, à la dose recommandée de 2 mg une fois par jour, il est peu probable que l'étrasimod présente un potentiel d'interaction cliniquement pertinent pour les CYP ou les transporteurs membranaires.

Pharmacocinétique dans des groupes spécifiques de patients

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale car la C_{max} et l'ASC étaient comparables entre les sujets présentant une insuffisance rénale sévère et les sujets présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2). La cohorte d'insuffisance rénale sévère comprenait 2 sujets avec un eDFG ≤ 29 ml/min (non hémodialysés), et 6 sujets atteints d'IRT ayant subi une hémodialyse avant l'administration de l'étrasimod. L'impact de l'hémodialyse réalisée après l'administration de l'étrasimod n'a pas été évalué.

Insuffisance hépatique

L'étrasimod est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.2). Les paramètres de l'ASC de l'étrasimod total sont respectivement 13 %, 29 % et 57 % plus élevés chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère que chez les sujets présentant une fonction hépatique normale pour la dose unique de 2 mg étudiée.

Personnes âgées

Les analyses pharmacocinétiques de population ont révélé que l'âge n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'étrasimod chez les patients âgés de plus de 65 ans ($n = 40$ [3,7 %] des patients étaient âgés de ≥ 65 ans). Il n'existe pas de différence significative entre la pharmacocinétique des patients âgés et celle des patients plus jeunes.

Poids corporel

L'exposition systémique à l'étrasimod 2 mg n'est pas modifiée par les différences de poids corporel dans une mesure cliniquement significative chez les patients ayant un poids corporel ≥ 40 kg. Chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 40 kg, une augmentation d'environ 1,5 fois de l'exposition est attendue (voir rubrique 4.2).

Sexe, race et origine ethnique

L'analyse pharmacocinétique de population a révélé que le sexe, la race ou l'origine ethnique n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étrasimod.

Population pédiatrique

Une analyse pharmacocinétique de population a prédit des expositions similaires à l'étrasimod chez les adultes et les adolescents plus âgés (16 à < 18 ans) atteints de RCH.

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration d'étrasimod à des patients pédiatriques ou adolescents âgés de moins de 16 ans.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'étrasimod chez l'être humain, à l'exception de l'élément suivant : des modifications des artères ventriculaires gauches (hypertrophie/hyperplasie de la média) ont été observées au cours d'études de toxicité à doses répétées de 3 et 9 mois menées chez le chien à des expositions ≥ 24 fois la dose recommandée chez l'être humain (DRH) sur la base de l'ASC. La pertinence de ce résultat pour l'homme est

incertaine. En outre, l'exposition aux métabolites les plus abondants chez l'homme (M3 et M6) n'a été étudiée que chez les rats. La pertinence pour l'homme est incertaine.

Fertilité et toxicité pour la reproduction

L'étrasimod n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles chez les rats jusqu'à la dose la plus élevée testée, ce qui représente une marge d'exposition approximative de 467 fois sur la base de l'exposition systémique humaine à la DRH pour les mâles et de 21 fois pour les femelles.

L'administration quotidienne d'étrasimod à des rates et des lapines gravides pendant l'organogenèse a entraîné une perte post-implantatoire avec un nombre inférieur correspondant de fœtus viables et des malformations ainsi que des variations externes, viscérales et/ou squelettiques du fœtus en l'absence de toxicité maternelle. Des malformations ont été observées à la plus faible dose testée chez le rat, avec une ASC du plasma maternel environ 5 fois supérieure à celle observée chez l'être humain à la DRH. L'exposition à la dose sans effet indésirable observé (2 mg/kg/jour) chez le lapin était environ 0,8 fois supérieure à celle observée chez l'être humain à la dose recommandée chez l'homme de 2 mg/jour.

Après administration orale quotidienne d'étrasimod pendant la gestation et la lactation chez le rat, une diminution du poids moyen des petits, une baisse de la viabilité des petits et une réduction de la fertilité et des performances reproductives (réduction des implantations et augmentation de la perte pré-implantatoire) ont été observées chez les petits F1. L'exposition plasmatique (ASC) chez les mères à la plus faible dose testée était équivalente (1,1 fois) à celle de l'être humain à la dose recommandée chez l'homme. L'étrasimod a été détecté dans le plasma des petits F1, ce qui indique une exposition par le lait de la mère allaitante.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium (E470b)

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline (E460i)

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Pellage du comprimé

Laque aluminique de bleu brillant FCF (E133)

Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)

Laque aluminique de tartrazine (E102)

Macrogol 4000 (E1521)

Poly(alcool de vinyle) (E1203)

Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'un bouchon en polypropylène, un déshydratant étant intégré directement dans le bouchon. Présentation de 30 comprimés pelliculés.

Plaquette en aluminium laminé sur film en polyamide orienté (oPA) et couche déshydratante intégrée (PEHD/PEBD), avec support en aluminium/PEBD. Présentation de 28 ou 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEWG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 février 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Royaume-Uni

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

• Mesures additionnelles de réduction du risque

Avant le lancement de l'étrasimod dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité nationale compétente du contenu et du format du programme

éducatif, notamment les moyens de communication, les modalités de distribution et tout autre aspect du programme.

L'objectif principal du programme est d'accroître la sensibilisation aux risques importants identifiés et potentiels du médicament, en particulier en ce qui concerne l'œdème maculaire, la bradycardie symptomatique (notamment les troubles de la conduction), les infections opportunistes graves, les tumeurs malignes, la toxicité embryo-fœtale, l'atteinte hépatique grave et les événements neurologiques de type SEPR ou convulsion.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché veille à ce que, dans chaque État membre où l'étrasimod est commercialisé, tous les professionnels de santé qui sont censés prescrire l'étrasimod ont accès au dossier éducatif suivant ou se le voient remettre :

- Liste de contrôle destinée aux professionnels de santé
- Guide du patient/de l'aide
- Carte patient spécifique à la grossesse.

Liste de contrôle destinée aux professionnels de santé

La liste de contrôle destinée aux professionnels de santé doit contenir les messages clés suivants :

Avant la première dose

Listes des tests et des contrôles à effectuer avant l'instauration du traitement par étrasimod :

- Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients afin d'évaluer les anomalies cardiaques préexistantes.
- Etrasimod ne doit pas être utilisé chez les patients :
 - qui ont présenté, au cours des 6 derniers mois, un infarctus du myocarde, un angor instable, un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (AIT), une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA) ;
 - en cas d'antécédents ou de présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type Mobitz II, ou du troisième degré, d'une maladie du nœud sinusal ou d'un bloc sino-auriculaire, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- L'avis d'un cardiologue doit être obtenu chez les patients présentant une bradycardie symptomatique et d'autres affections cardiaques préexistantes, afin de déterminer le rapport bénéfice/risque global et la stratégie de surveillance la plus appropriée.
- Des précautions doivent être prises lors de l'instauration d'étrasimod chez les patients qui prennent des médicaments connus pour diminuer la fréquence cardiaque.
- Etrasimod ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une infection active ou ayant reçu un vaccin vivant atténué au cours des 4 dernières semaines.
- Une numération formule sanguine (NFS) récente, notamment une numération des lymphocytes, doit être obtenue.
 - Etrasimod ne doit pas être utilisé chez les patients dont le nombre absolu de lymphocytes est inférieur à $< 0.2 \times 10^9/L$.
- Des taux récents de transaminases et de la bilirubine doivent être disponibles.
 - Etrasimod ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être négatif et les patientes doivent être conseillées sur le risque pour le fœtus. Une carte patient spécifique à la grossesse doit être remise à toutes les patientes en âge de procréer.
 - Etrasimod ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.
- Il est recommandé que les patients présentant des antécédents de diabète, d'uvéite et/ou de rétinopathie sous-jacente/coexistante, qui présentent un risque accru de développer un œdème maculaire, fassent l'objet d'une évaluation ophtalmologique avant l'instauration du traitement.
 - Les patients présentant un œdème maculaire ne doivent pas utiliser étrasimod.

Activités de surveillance pendant et après le traitement

- Chez les patients présentant une fréquence cardiaque au repos < 50 bpm, un bloc AV du deuxième degré [type Mobitz I], ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque, une surveillance après la première dose est recommandée :
 - une surveillance de 4 heures en vue de détecter tout signe et symptôme de bradycardie symptomatique (notamment sensations vertigineuses) et une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Il est recommandé d'effectuer un ECG avant et à la fin de cette période de 4 heures.
- Une surveillance supplémentaire est recommandée chez les patients si, à la fin de la période de 4 heures :
 - la fréquence cardiaque est < 45 bpm ;
 - la valeur de fréquence cardiaque est celle la plus basse après l'administration de la dose, ce qui suggère que la diminution maximale de la fréquence cardiaque n'a peut-être pas encore eu lieu ;
 - l'ECG révèle des signes d'un nouveau bloc AV de deuxième degré ou plus ;
 - l'intervalle QTc est \geq 500 ms.
- Il est recommandé de mesurer la pression artérielle régulièrement pendant le traitement.
- Lors de la reprise du traitement après une interruption de 7 jours consécutifs ou plus, il peut être envisagé de répéter l'ECG de référence et/ou la surveillance en fonction des résultats de la première évaluation, de l'évolution des caractéristiques du patient et de la durée de l'interruption.
- Il est recommandé d'évaluer régulièrement la NFS pendant le traitement.
- Interruption du traitement si un patient développe une infection grave.
- Les médecins doivent être vigilants quant aux symptômes cliniques ou aux résultats neurologiques inexplicables pouvant évoquer une LEMP. Si une LEMP est suspectée, le traitement par étrasimod doit être suspendu jusqu'à ce que la LEMP ait été exclue par une évaluation diagnostique appropriée.
- Il convient de faire preuve de prudence lors de la co-administration d'étrasimod et de traitements antinéoplasiques, immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (y compris les corticoïdes) aux patients, en raison du risque d'effets additionnels sur le système immunitaire au cours d'un tel traitement.
- L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée pendant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement par étrasimod.
- Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées aux Mois 1, 3, 6, 9 et 12 du traitement et régulièrement par la suite. Le traitement par étrasimod doit être interrompu si une atteinte hépatique significative est confirmée.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse pendant le traitement et pendant au moins 14 jours après l'arrêt de étrasimod. Les tests de grossesse doivent être réalisés régulièrement. En cas de grossesse survenant durant le traitement, étrasimod doit être immédiatement interrompu.
- Les patients ayant des antécédents de diabète, d'uvéite et/ou de rétinopathie sous-jacente/coexistante doivent faire l'objet **régulièrement** d'une évaluation ophtalmologique. Une évaluation ophtalmologique doit être réalisée chez les patients développant une modification de la vision.
- Chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque d'œdème maculaire (comme des antécédents de diabète, d'uvéite et/ou de rétinopathie), une évaluation ophtalmologique du fond d'œil, notamment de la macula, est recommandée au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement par étrasimod (les cas rapportés avec étrasimod sont survenus pendant cette période) et à tout moment pendant le traitement en cas de modification de la vision.
- Les patients doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil sans protection afin de prévenir le développement de tumeurs malignes cutanées. Les patients ne doivent pas recevoir de photothérapie concomitante avec des rayons UV-B ou une photochimiothérapie (PUVA).
- Les patients doivent être informés des symptômes du SEPR. Un examen clinique et neurologique complet doit être effectué et une IRM doit être envisagée pour les patients qui présentent des symptômes/signes neurologiques ou psychiatriques inattendus ou tout symptôme

évoquant une augmentation de la pression intracrânienne ou une détérioration neurologique accélérée. Le traitement par étrasimod doit être interrompu en cas de suspicion de SEPR.

Guide du patient/de l'aideant

Le guide du patient/de l'aideant doit contenir les messages clés suivants :

- Etrasimod ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'un accident vasculaire cérébral, d'un AIT, d'une insuffisance cardiaque décompensée nécessitant une hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV de la New York Heart Association (NYHA) au cours des 6 derniers mois ou en cas d'antécédents ou de présence d'un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type Mobitz II ou du troisième degré, d'une maladie du nœud sinusal ou d'un bloc sino-auriculaire, sauf si le patient est porteur d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.
- Les patients doivent réaliser un ECG de référence avant de recevoir la première dose.
- Pour les patients souffrant de certaines affections cardiaques, la fréquence cardiaque devra être surveillée pendant 4 heures après la première dose d'étrasimod, afin de détecter les signes et symptômes de bradycardie symptomatique (y compris les sensations vertigineuses), y compris la mesure du pouls et de la pression artérielle toutes les heures. Un ECG avant et après les 4 heures doit également être réalisé chez ces patients.
- Les patients doivent informer leur médecin si le traitement par étrasimod est interrompu pendant 7 jours consécutifs ou plus, car un nouvel examen du cœur peut être nécessaire avant de reprendre le traitement.
- Information pour signaler immédiatement les symptômes indiquant une fréquence cardiaque basse (tels que des sensations vertigineuses, des vertiges, des nausées ou des palpitations) lors de l'initiation d'étrasimod. Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante de médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque. Les patients doivent informer tout médecin qu'ils consultent qu'ils sont traités par étrasimod.
- Description des signes/symptômes d'infections que le patient doit connaître, pendant et après le traitement, afin qu'il puisse consulter son professionnel de la santé.
- Description des signes/symptômes d'atteinte hépatique grave que le patient doit connaître, notamment : nausées inexplicables, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, anorexie ou ictere et/ou urines foncées.
- Etrasimod ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.
 - Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement.
 - Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant l'instauration du traitement par étrasimod. Les patientes doivent informer immédiatement leur médecin si elles débutent une grossesse pendant le traitement par étrasimod. Les tests de grossesse doivent être répétés régulièrement.
- Description des facteurs de risque et des signes/symptômes d'oedème maculaire et de la nécessité de consulter un médecin en cas de symptômes.
- Être informé de la nécessité d'avertir son médecin en cas d'observation de lésions cutanées suspectes et de limiter l'exposition à la lumière du soleil et aux UV (ultraviolets) en portant des vêtements protecteurs et en appliquant régulièrement une crème solaire (avec un facteur de protection solaire élevé).
- Description des signes/symptômes de SEPR et LEMP auxquels le patient doit être attentif, notamment l'apparition de céphalées sévères, d'une sensation de confusion, de crises convulsives et d'une perte de vision.

Carte patiente spécifique à la grossesse

La carte patiente spécifique à la grossesse (pour les femmes en âge de procréer) doit contenir les messages clés suivants :

- Etrasimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace en raison du potentiel embryotoxique.

- Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant l'instauration du traitement, utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement.
- Les tests de grossesse doivent être répétés régulièrement.
- Si une femme débute une grossesse pendant le traitement, étrasimod doit être immédiatement interrompu et des examens de suivi doivent être effectués.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velsipity 2 mg, comprimé pelliculé
étrasimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'étrasimod arginine, équivalant à 2 mg d'étrasimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la tartrazine.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Velsipity 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DE FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Velsipity 2 mg, comprimé pelliculé
étrasimod

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient de l'étrasimod arginine, équivalant à 2 mg d'étrasimod.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la tartrazine.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans le récipient d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1790/003 (30 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Velsipity 2 mg, comprimé pelliculé
étrasimod

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Velsipity 2 mg, comprimé pelliculé étrasimod

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

En plus de cette notice, votre médecin vous remettra une carte patient contenant des informations importantes de sécurité que vous devez connaître. Conservez cette carte patient sur vous.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Velsipity et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velsipity
3. Comment prendre Velsipity
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Velsipity
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Velsipity et dans quels cas est-il utilisé

Velsipity contient la substance active étrasimod, qui appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom de modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.

Velsipity est utilisé chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus pour le traitement de la rectocolite hémorragique (RCH) modérément à sévèrement active. La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire du gros intestin. Si vous souffrez de rectocolite hémorragique, on vous prescrira d'abord d'autres médicaments. Si votre réponse à ces traitements n'est pas assez bonne ou si vous ne pouvez pas prendre ces médicaments, vous pourrez recevoir Velsipity pour réduire les signes et les symptômes de la maladie.

La substance active de Velsipity, l'étrasimod, empêche les lymphocytes (un type de globules blancs) de passer des ganglions lymphatiques (partie du système immunitaire de l'organisme qui contient les lymphocytes) dans le sang. Ces lymphocytes sont impliqués dans l'inflammation liée au développement de la rectocolite hémorragique. En réduisant le nombre de lymphocytes circulant dans le sang autour du gros intestin, l'étrasimod contribue à réduire l'inflammation intestinale et les symptômes associés à la maladie.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Velsipity

Ne prenez jamais Velsipity

- si vous êtes allergique à l'étrasimod ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si votre médecin vous a indiqué que votre système immunitaire était gravement affaibli ;
- si vous avez eu une crise cardiaque, un angor instable (douleur thoracique causée par des interruptions de l'irrigation sanguine du cœur, survenant au repos ou sans déclencheur évident), un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire (AIT, également connu sous le nom de mini-accident vasculaire cérébral) ou certains types d'insuffisance cardiaque sévère au cours des 6 derniers mois ;
- si vous avez certains types d'arythmie (battements cardiaques irréguliers ou anormaux) — votre médecin vérifiera votre cœur avant de commencer le traitement ;
- si vous souffrez d'une infection active sévère ou d'une infection chronique active telle que l'hépatite (inflammation du foie) ou la tuberculose ;
- si vous avez un cancer ;
- si vous avez de graves problèmes hépatiques ;
- si vous êtes enceinte ou si vous êtes une femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Velsipity :

- si vous avez un rythme cardiaque lent ou si vous prenez ou avez récemment pris des médicaments qui ralentissent votre rythme cardiaque (tels que les bêta-bloquants ou les inhibiteurs calciques) ;
- si vous avez déjà eu un accident vasculaire cérébral ou d'autres maladies liées aux vaisseaux sanguins du cerveau ;
- si vous avez des problèmes au niveau du foie ;
- si vous avez une infection ;
- si vous avez un faible taux de lymphocytes (un type de globules blancs) ;
- si vous avez récemment été vacciné(e) ou prévoyez de l'être ;
- si vous avez déjà eu des problèmes de vision ou d'autres symptômes d'accumulation de liquide à l'arrière de l'œil ;
- si vous souffrez d'une inflammation de l'œil ;
- si vous souffrez de diabète (pouvant entraîner des problèmes oculaires) ;
- si vous souffrez d'hypertension artérielle ;
- si vous souffrez d'une maladie pulmonaire sévère, telle que fibrose pulmonaire (lésion pulmonaire avec cicatrices et épaisissement des tissus), asthme ou bronchopneumopathie chronique obstructive (type de maladie pulmonaire caractérisée par des lésions permanentes des tissus pulmonaires).

Fréquence cardiaque lente et rythme cardiaque irrégulier

Avant de commencer à prendre Velsipity, votre médecin examinera votre cœur à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG ; un examen de l'activité électrique du cœur). En effet, Velsipity peut entraîner une diminution temporaire de la fréquence cardiaque et d'autres troubles du rythme cardiaque au début du traitement. Dans ce cas, vous pouvez avoir des sensations vertigineuses, de la fatigue ou une perception accrue de vos battements cardiaques. Votre pression artérielle peut également chuter. Si ces effets sont sévères, parlez-en à votre médecin, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement immédiat. Si vous recommencez le traitement après l'avoir interrompu pendant 7 jours d'affilée ou plus votre médecin pourra procéder à un nouvel examen de votre cœur à l'aide d'un ECG.

Si vous souffrez de certaines affections cardiaques, votre médecin vous surveillera également pendant au moins les 4 premières heures suivant l'administration de la première dose. Votre médecin vous demandera de rester à l'hôpital ou à la clinique pendant 4 heures et mesurera votre pouls et votre pression artérielle toutes les heures après la prise de la première dose de Velsipity. Vous devrez passer

un ECG avant l'administration de la première dose de Velsipity et après la période de surveillance de 4 heures. Si, après la période de 4 heures, votre fréquence cardiaque est très lente ou diminue, ou si votre ECG montre des anomalies, il se peut que vous deviez être surveillé(e) plus longtemps, jusqu'à ce que ces problèmes disparaissent.

Pression artérielle élevée

Étant donné que Velsipity est susceptible d'augmenter votre pression artérielle, il est possible que votre médecin veuille la contrôler régulièrement.

Infections

Velsipity diminue le taux de globules blancs dans votre sang (en particulier le taux de lymphocytes). Les globules blancs combattent les infections. Pendant la prise de Velsipity (et jusqu'à environ 2 semaines après l'arrêt du traitement), vous pouvez être plus susceptible de contracter des infections, et toute infection que vous avez déjà peut s'aggraver. Si vous développez une infection, parlez-en à votre médecin. Si vous pensez avoir une infection, si vous avez de la fièvre, si vous avez l'impression d'avoir la grippe, si vous avez un zona ou si vous avez des maux de tête accompagnés d'une raideur de la nuque, avec une sensibilité à la lumière, de nausées, d'une éruption cutanée et/ou de confusion ou de crises convulsives (crises d'épilepsie) (ces symptômes peuvent être ceux d'une méningite et/ou d'une encéphalite causée par une infection fongique ou herpétique), contactez immédiatement votre médecin, car cela pourrait être grave et potentiellement mortel.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été rapportés avec des médicaments similaires à Velsipity. La LEMP est une infection virale rare du cerveau qui peut entraîner un handicap sévère ou la mort. Les symptômes de la LEMP comprennent des troubles de la vision, une faiblesse progressive, une maladresse, une perte de mémoire ou une confusion. Si vous développez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin. Votre médecin envisagera d'effectuer d'autres examens pour évaluer cette affection et arrêtera votre traitement par Velsipity si la LEMP est confirmée.

Œdème maculaire

Velsipity peut provoquer un problème de vision appelé œdème maculaire (gonflement de la macula, la partie centrale de la rétine à l'arrière de l'œil). Le risque de développer un œdème maculaire est plus élevé si vous souffrez de diabète, d'uvéite (inflammation de l'uvée, la couche située sous le blanc du globe oculaire) ou de certains autres problèmes oculaires. Si vous souffrez de l'une de ces affections, votre médecin vérifiera votre vision avant de commencer à prendre Velsipity et régulièrement pendant le traitement. Si vous ne souffrez pas de ces affections, votre médecin contrôlera votre vision au cours des 3 à 4 mois suivant le début du traitement. Informez votre médecin de tout changement au niveau de votre vision pendant le traitement par Velsipity.

Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants :

- vision floue ou ombres au centre de votre vision ;
- tache aveugle au centre de votre vision ;
- sensibilité à la lumière ;
- vision anormalement colorée (teintée).

Cancer

Velsipity affaiblit votre système immunitaire. Cela augmente votre risque de développer des cancers, en particulier des cancers de la peau. Des cancers de la peau ont été rapportés avec des médicaments similaires à Velsipity. Consultez immédiatement votre médecin si vous remarquez des nodules cutanés (par exemple, nodules brillants et nacrés), des plaques ou des plaies ouvertes qui ne guérissent pas au bout de quelques semaines. Les symptômes du cancer de la peau peuvent inclure une croissance anormale ou des modifications du tissu cutané (par exemple, grains de beauté inhabituels) avec un changement de couleur, de forme, ou de taille au fil du temps. Étant donné qu'il existe un risque de cancer de la peau, vous devez limiter votre exposition à la lumière du soleil et aux UV (ultraviolets) en portant des vêtements protecteurs et en appliquant régulièrement une crème solaire (avec un facteur de protection solaire élevé).

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)

Le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) est une affection caractérisée par un gonflement du cerveau. Les symptômes du SEPR comprennent des maux de tête, des modifications de la vision, diminution de la vigilance, confusion, crises convulsives (crises d'épilepsie). Si vous développez l'un de ces symptômes, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Vaccinations

Si vous devez recevoir un vaccin, consultez tout d'abord votre médecin. Les vaccins peuvent ne pas fonctionner aussi bien qu'ils le devraient pendant votre traitement par Velsipity. Il est conseillé de vous assurer que vos vaccinations sont à jour avant de commencer votre traitement. Les vaccins appelés vaccins vivants peuvent déclencher l'infection qu'ils sont censés prévenir et doivent par conséquent, être administrés au moins 4 semaines avant le début du traitement ou au moins 2 semaines après la fin de celui-ci.

Tests de la fonction hépatique

Velsipity peut affecter votre fonction hépatique. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine anormalement foncée (couleur brune), douleur dans la partie droite de la région de l'estomac (abdomen), fatigue, sensation de faim moins importante que d'habitude ou nausées et vomissements inexplicables.

Avant, pendant et après le traitement, votre médecin vous demandera d'effectuer des analyses de sang pour surveiller votre fonction hépatique.

Problèmes pulmonaires

Velsipity peut avoir un effet sur la fonction pulmonaire. Les patients souffrant de graves problèmes pulmonaires sont plus susceptibles de développer ces effets indésirables.

Autres traitements de la rectocolite hémorragique

Votre médecin vous conseillera généralement d'arrêter les autres traitements de la rectocolite hémorragique, à l'exception des corticoïdes (comme la cortisone) et de la mésalazine. Certains médicaments pour traiter la rectocolite hémorragique peuvent également être utilisés pour traiter d'autres affections. Informez votre médecin de tous les autres médicaments que vous prenez. Lors d'un changement de traitement, en raison du risque d'effets immunosuppresseurs additifs, le risque d'infection peut être augmenté pendant un certain temps. Ne prenez pas d'autres produits immunosuppresseurs, à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Femmes en âge de procréer

S'il est utilisé pendant la grossesse, Velsipity peut nuire à l'enfant à naître. Avant le début du traitement par Velsipity, votre médecin vous expliquera le risque et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Votre médecin vous remettra une carte patiente expliquant pourquoi vous ne devez pas débuter une grossesse pendant votre traitement par Velsipity. Elle explique également ce que vous devez faire pour éviter de débuter une grossesse pendant la prise de Velsipity. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 14 jours qui suivent l'arrêt du traitement (voir « Grossesse, contraception et allaitement » à la rubrique 2).

Si vous êtes dans l'une de ces situations, informez-en votre médecin ou pharmacien avant de prendre Velsipity.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 16 ans, car Velsipity n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Velsipity

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Velsipity peut modifier la façon dont agissent certains autres médicaments. Certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont agit Velsipity.

En particulier, avant de prendre Velsipity, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris l'un des médicaments suivants :

- Médicaments permettant de contrôler votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle (bêta-bloquants et inhibiteurs calciques) ; l'utilisation de ces médicaments pourrait renforcer l'effet de Velsipity sur les battements cardiaques irréguliers.
- Médicaments permettant de contrôler le rythme cardiaque (antiarythmiques) ou les battements cardiaques.
- Médicaments agissant sur votre système immunitaire ; l'utilisation de ces médicaments avec Velsipity pourrait affaiblir le système immunitaire.
- Vaccins ; si vous devez recevoir un vaccin, parlez-en à votre médecin. Vous ne devez pas prendre Velsipity pendant au moins les 2 semaines précédant une vaccination. Vous ne devez pas prendre Velsipity pendant au moins les 4 semaines suivant l'administration d'un vaccin vivant.
- Le fluconazole (un traitement antifongique) et certains autres médicaments peuvent augmenter les taux de Velsipity dans le sang, ce qui accroît le risque d'effets indésirables de Velsipity. Il est recommandé de ne pas prendre ces médicaments en même temps que Velsipity et votre médecin vous conseillera à ce sujet.
- La rifampicine, l'enjalutamide et certains autres médicaments peuvent diminuer les taux de Velsipity dans le sang, réduisant ainsi son efficacité. Il est recommandé de ne pas prendre ces médicaments en même temps que Velsipity et votre médecin vous conseillera à ce sujet.

Velsipity peut légèrement augmenter les taux d'hormones libérées par certaines pilules contraceptives. Vous serez toujours protégée contre la grossesse, mais le risque d'apparition d'effets indésirables associés aux pilules contraceptives peut être plus élevé. Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou pharmacien.

Grossesse, contraception et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse et contraception

N'utilisez pas Velsipity pendant la grossesse, si vous essayez d'être enceinte, ou si vous êtes une femme qui pourrait être enceinte et que vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace. Si Velsipity est utilisé pendant la grossesse, il existe un risque d'effets néfastes pour le bébé à naître. Si vous êtes une femme susceptible de débuter une grossesse, votre médecin vous informera de ce risque avant le début du traitement par Velsipity et vous demandera de faire un test de grossesse afin de s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Velsipity et pendant au moins 14 jours après l'arrêt du traitement. Demandez à votre médecin de vous indiquer des méthodes de contraception fiables.

Votre médecin vous remettra une carte patient expliquant pourquoi vous ne devez pas débuter une grossesse pendant votre traitement par Velsipity.

Si vous débutez une grossesse pendant le traitement par Velsipity, informez-en immédiatement votre médecin. Votre médecin arrêtera probablement le traitement (voir « Si vous arrêtez de prendre Velsipity » à la rubrique 3) et des contrôles prénataux seront effectués pour surveiller la santé de l'enfant à naître.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant la prise de Velsipity. Ceci afin d'éviter tout risque d'effets indésirables pour le bébé, Velsipity pouvant passer dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Velsipity ne devrait pas avoir d'influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il se peut toutefois que vous ayez des sensations vertigineuses après avoir pris Velsipity. Dans ce cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Velsipity contient de la tartrazine (E102)

Le colorant contenu dans Velsipity contient de la tartrazine (E102), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Velsipity contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Velsipity

Le traitement par Velsipity sera instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment prendre le médicament

- La dose recommandée de Velsipity est d'un comprimé de 2 mg à prendre une fois par jour.
- Prenez Velsipity avec de la nourriture pendant les 3 premiers jours. Ensuite, vous pouvez prendre Velsipity chaque jour avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau. Ne coupez pas, n'écrasez pas ou ne mâchez pas le comprimé avant de l'avaler car cela pourrait modifier la quantité de médicament qui pénètre dans votre organisme.

Si vous avez pris plus de Velsipity que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Velsipity que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital. Emportez l'emballage du médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Velsipity

Si vous oubliez de prendre une dose de Velsipity, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double.

Si vous arrêtez de prendre Velsipity

N'arrêtez pas de prendre Velsipity ou ne modifiez pas votre dose sans en parler d'abord à votre médecin. Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement pendant 7 jours ou plus d'affilée, le médicament doit être pris avec de la nourriture pendant les 3 premiers jours suivant la reprise du traitement par Velsipity. Ensuite, vous pouvez prendre Velsipity avec ou sans nourriture.

Si vous recommencez à prendre Velsipity après avoir arrêté votre traitement pendant 7 jours ou plus d'affilée, l'effet sur la fréquence cardiaque pouvant être observé au début du traitement peut réapparaître et vous devrez peut-être être surveillé(e) à l'hôpital ou à la clinique. Ne reprenez pas Velsipity après l'avoir arrêté pendant plus de 7 jours sans demander l'avis de votre médecin.

Velsipity restera dans votre organisme jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement. Votre taux de globules blancs (taux de lymphocytes) peut rester bas jusqu'à environ 2 semaines et les effets indésirables décrits dans cette notice peuvent encore se produire (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? » à la rubrique 4) pendant cette période.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessous, qui peuvent devenir graves :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- bradycardie (fréquence cardiaque lente) ;
- hypertension (pression artérielle élevée) ;
- infections des voies urinaires (infection des parties du corps qui recueillent et évacuent l'urine) ;
- infection des voies respiratoires inférieures (infection des voies respiratoires inférieures ou des poumons).

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- bloc auriculo-ventriculaire (type de trouble du rythme cardiaque) ;
- œdème maculaire (gonflement de la macula, la partie centrale de la rétine à l'arrière de l'œil).

Autres effets indésirables

Informez immédiatement votre médecin ou pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- lymphopénie (faible taux de lymphocytes, un type de globules blancs).

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- hypercholestérolémie (taux élevé de cholestérol dans le sang) ;
- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans les analyses de sang, ce qui peut être le signe de problèmes au niveau de la fonction hépatique ;
- neutropénie (faible taux de neutrophiles, un type de globules blancs) ;
- troubles visuels.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Velsipity

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon, la plaquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.
- N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des dommages ou des signes d'altération de l'emballage.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Velsipity

- La substance active est l'étrasimod. Chaque comprimé pelliculé contient de l'étrasimod arginine, équivalent à 2 mg d'étrasimod.
- Les autres excipients sont :

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium (E470b), mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460i), Glycolate d'amidon sodique (type A)

Pelliculage du comprimé

Laque aluminique de bleu brillant FCF (E133), laque aluminique de carmin d'indigo (E132), laque aluminique de tartrazine (E102), macrogol 4000 (E1521), poly(alcool de vinyle) (E1203), talc (E553b) et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Velsipity et contenu de l'emballage extérieur

Velsipity 2 mg est un comprimé pelliculé vert, rond, d'environ 6 mm de diamètre, portant la mention « ETR » sur une face et la mention « 2 » sur l'autre face.

Présentations :

- Flacon de 30 comprimés pelliculés
- Plaquettes de 28 comprimés pelliculés
- Plaquettes de 98 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricants

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Portadown, Craigavon, BT63 5UA
Royaume-Uni

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

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

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

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

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

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

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

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.