

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Velsipity 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg etrasimoda u obliku etrasimodarginina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,0156 mg bojila tartrazin (E102).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Zelena, okrugla, filmom obložena tableta promjera približno 6 mm, s utisnutom oznakom „ETR“ na jednoj strani i „2“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Velsipity je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa (engl. *ulcerative colitis*, UC) u bolesnika u dobi od 16 godina i starijih koji nisu postigli zadovoljavajući odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo koju konvencionalnu terapiju ili biološki lijek.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju ulceroznog kolitisa.

Doziranje

Preporučena doza etrasimoda je 2 mg jedanput na dan.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, propisanu dozu treba uzeti u sljedeće predviđeno vrijeme. Sljedeća doza ne smije se udvostručiti.

Privremeni prekid doziranja

Ako se liječenje privremeno prekine u trajanju od 7 ili više uzastopnih dana, preporučuje se kod nastavka primjene prve 3 doze lijeka uzeti s hranom.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika starijih od 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Etrasimod je potrebno primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika koji imaju više od 65 godina s obzirom da su dostupni ograničeni podaci, a potencijal za rizik od nuspojava povećan u ovoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Etrasimod se ne smije davati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost etrasimoda u djece i adolescenata mlađih od 16 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

S obzirom na ograničene podatke u adolescenata u dobi od 16 godina i starijih, etrasimod je potrebno primjenjivati s oprezom, osobito kada je tjelesna težina manja od 40 kg, zbog mogućeg povećanja izloženosti (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Preporučuje se primjena etrasimoda s hranom prva 3 dana kako bi se smanjili mogući prolazni učinci smanjivanja srčane frekvencije povezani s uvođenjem liječenja (vidjeti dio 4.4). Etrasimod se zatim može uzimati sa ili bez hrane (vidjeti dio 5.2).

Tablete se trebaju progutati cijele s vodom i ne smiju se lomiti, drobiti ili žvakati jer te metode nisu ispitane u kliničkim ispitivanjima.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Imunodeficijencija (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji su u posljednjih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu pectoris, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili zatajenje srca III/IV. stupnja prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*)
- Bolesnici koji imaju trenutno ili u anamnezi atrioventrikularni (AV) blok drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blok trećeg stupnja, sindrom bolesnog sinusa ili sinoatrijalni blok, osim u slučaju da bolesnik ima funkcionalan elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*).
- Teške aktivne infekcije, aktivne kronične infekcije, kao što je hepatitis ili tuberkuloza (vidjeti dio 4.4).
- Aktivne zloćudne bolesti.
- Teško oštećenje funkcije jetre
- Tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bradikardija i kašnjenja atrioventrikularnog provođenja

Uvođenje liječenja etrasimodom

Prije uvođenja liječenja etrasimodom potrebno je provesti snimanje elektrokardiograma (EKG) u svih bolesnika kako bi se procijenili od ranije postojeći srčani poremećaji. U bolesnika s određenim od ranije postojećim stanjima preporučuje se praćenje primjene prve doze (vidjeti u nastavku). Kod

ponovnog uvođenja liječenja, nakon privremenog prekida u trajanju od 7 ili više uzastopnih dana, može se razmotriti i ponovno snimanjepočetnog EKG-a i/ili praćenje primjene, ovisno o rezultatima prvog pregleda, promjenama u obilježjima bolesnika i trajanju privremenog prekida.

Uvođenje etrasimoda može dovesti do prolaznog smanjenja srčane frekvencije i kašnjenja AV provođenja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Potreban je oprez prilikom uvođenja etrasimoda u bolesnika koji primaju terapiju beta-blokatorom zbog mogućih aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije. Sličan je oprez potreban u bolesnika koji primaju blokatore kalcijevih kanala, lijekove koji produljuju QT interval, antiaritmike klase Ia i klase III (vidjeti dio 4.5), jer istodobna primjena navedenih lijekova s etrasimodom može dovesti do aditivnih učinaka.

Prije uvođenja etrasimoda možda će biti potreban privremeni prekid liječenja beta-blokatorom, ovisno o srčanoj frekvenciji u mirovanju prije uvođenja etrasimoda (vidjeti također dio u nastavku i dio 4.5). U slučaju kada se privremeni prekid smatra nužnim, liječenje beta-blokatorom može se naknadno ponovo uvesti, ovisno o vremenu potrebnom za postizanje početne srčane frekvencije. Liječenje beta-blokatorom može se uvesti u bolesnika koji primaju stabilne doze etrasimoda.

Potrebno je savjetovati se s kardiologom prije uvođenja etrasimoda kako bi se odredio ukupan omjer koristi i rizika i najprikladnija strategija praćenja u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- značajnim produljenjem QT intervala ($QTcF \geq 450$ ms u muškaraca, ≥ 470 ms u žena)
- aritmijama koje zahtijevaju liječenje antiaritmikima klase Ia ili klase III
- nestabilnom ishemijskom bolešću srca, zastojem srca u anamnezi, cerebrovaskularnom bolešću (koja se javila više od 6 mjeseci prije uvođenja liječenja) ili nekontroliranom hipertenzijom
- anamnezom simptomatske bradikardije, rekurentne kardiogene sinkope ili teške neliječene apneje u snu..

Praćenje primjene prve doze u bolesnika s određenim prethodno dijagnosticiranim srčanim stanjima
Zbog rizika od pojave prolaznih smanjenja srčane frekvencije s uvođenjem etrasimoda, preporučuje se 4-satno praćenje radi moguće pojave znakova i simptoma simptomatske bradikardije nakon primjene prve doze u bolesnika sa srčanom frekvencijom < 50 bpm u mirovanju, AV blokom drugog stupnja [Mobitz tip I] ili anamnezom infarkta miokarda ili zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika treba mjeriti puls i krvni tlak svakog sata tijekom navedenog 4-satnog praćenja. Preporučuje se napraviti EKG prije i na kraju navedenog 4-satnog praćenja.

Preporučuje se dodatno mjerenje u bolesnika ako nakon isteka razdoblja od 4 sata:

- srčana frekvencija < 45 bpm.
- srčana frekvencija na najnižoj vrijednosti izmjerenoj od trenutka doziranja, što ukazuje na to da možda još nije ni došlo do najvećeg smanjenja srčane frekvencije
- EKG pružio dokaz novog nastupa AV bloka drugog ili višeg stupnja
- QTc interval ≥ 500 ms.

U navedenim slučajevima treba provesti odgovarajuće zbrinjavanje stanja i nastaviti s nadziranjem dok se simptomi/nalazi ne povuku. Ako je potrebno medikamentno liječenje stanja, treba nastaviti s praćenjem preko noći, a razdoblje 4-satnog praćenja treba ponoviti nakon druge doze etrasimoda.

Infekcije

Rizik od infekcija

Tijekom 52 tjedna etrasimod dovodi do smanjenja broja limfocita u perifernoj krvi sa srednjom vrijednosti koja se kreće od 43 do 55 % početnih vrijednosti, a zbog reverzibilne sekvencije limfocita u limfatičkim tkivima (vidjeti dio 5.1). Stoga etrasimod može povećati osjetljivost na infekcije (vidjeti dio 4.8).

Prije uvođenja liječenja treba pribaviti posljednju kompletnu krvnu sliku (KKS), uključujući broj limfocita (tj. unutar posljednjih 6 mjeseci ili nakon prekida prethodne terapije za UC).

Tijekom liječenja se ujedno preporučuju periodične procjene KKS-a. Ako je potvrđen apsolutni broj limfocita $< 0,2 \times 10^9/l$ potrebno je privremeno prekinuti terapiju etrasimodom dok razina ne bude $> 0,5 \times 10^9/l$, kada se može uzeti u obzir ponovno uvođenje etrasimoda (vidjeti dio 4.2).

Uvođenje etrasimoda u bolesnika s bilo kojom aktivnom infekcijom treba odgoditi dok se infekcija ne povuče (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave simptome infekcije svom liječniku. Potrebno je provoditi učinkovite dijagnostičke i terapijske mjere u bolesnika sa simptomima infekcije dok su na terapiji.

Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, treba uzeti u obzir privremeni prekid primjene etrasimoda.

Rezidualni farmakodinamički učinci, kao što je učinak smanjenja broja perifernih limfocita, mogu se održati do 2 tjedna nakon prekida primjene etrasimoda te je potrebno nastaviti s pominim praćenjem radi moguće pojave infekcija tijekom ovog razdoblja (vidjeti dio 5.1).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML)

PML je oportunistička virusna infekcija mozga koju uzrokuje John Cunningham virus (JCV), a koja se obično pojavljuje u bolesnika koji su imunokompromitirani te može dovesti do smrti ili teške onesposobljenosti. U pravilu su simptomi povezani s PML-om raznoliki, napreduju danima do tjednima i uključuju progresivnu slabost jedne strane tijela ili nespretnost udova, poremećaj vida te promjene u razmišljanju, pamćenju i orijentaciji koje dovode do smetenosti i promjena osobnosti.

PML je prijavljen u bolesnika s multiplom sklerozom liječenih modulatorima receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) i bio je povezan s nekim čimbenicima rizika (npr. imunokompromitirani bolesnici, politerapija imunosupresivima). Liječnici trebaju biti na oprezu radi moguće pojave kliničkih simptoma ili neobjašnjivih neuroloških nalaza koji mogu ukazivati na PML. Ako se sumnja na PML, potrebno je prekinuti liječenje etrasimodom dok se ne isključi PML odgovarajućom dijagnostičkom procjenom.

Ako je PML potvrđen, potrebno je prekinuti liječenje etrasimodom.

Prethodno i istodobno liječenje antineoplastičima, imunomodulatorima ili nekortikosteroidnim imunosupresivima

U kliničkim ispitivanjima bolesnici koji su primali etrasimod nisu trebali primati istodobno liječenje antineoplastičima, imunomodulatorima ili nekortikosteroidnim imunosupresivima koji se koriste za liječenje UC-a. U kliničkim ispitivanjima bila je dozvoljena istodobna primjena kortikosteroida, međutim, dugoročni podaci o istodobnoj primjeni etrasimoda i kortikosteroida su ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Kod istodobne primjene s antineoplastičima, imunomodulatorima ili imunosupresivima (uključujući kortikosteroide) potreban je oprez zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav tijekom takve terapije (vidjeti dio 4.5).

Prilikom prelaska na etrasimod s imunosupresivima potrebno je uzeti u obzir trajanje učinaka i mehanizam djelovanja kako bi se izbjegli neželjeni aditivni učinci na imunološki sustav. Možda će biti potrebno primijeniti odgovarajuće razdoblje ispiranja lijeka iz organizma.

Cijepljenja

Nisu dostupni klinički podaci o sigurnosti i djelotvornosti cjepiva u bolesnika koji uzimaju etrasimod. Cjepiva mogu biti manje učinkovita ako se primjenjuju tijekom liječenja etrasimodom. Ako su

potrebne imunizacije živim atenuiranim cjepivima, treba ih primijeniti najmanje 4 tjedna prije uvođenja etrasimoda. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva tijekom liječenja etrasimodom i još najmanje 2 tjedna nakon liječenja etrasimodom (vidjeti dio 5.1).

Preporučuje se da bolesnik dovrši cijepljenje prema trenutnim smjernicama za cijepljenje prije uvođenja terapije etrasimodom.

Oštećenje jetre

U bolesnika koji primaju etrasimod mogu se javiti povišene vrijednosti aminotransferaza (vidjeti dio 4.8). Posljednje razine transaminaza i bilirubina (tj. unutar zadnjih 6 mjeseci) trebaju biti dostupne prije uvođenja liječenja etrasimodom.

U odsutnosti kliničkih simptoma potrebno je pratiti razine jetrenih transaminaza i bilirubina u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodično nakon toga.

Potrebno je provjeriti razinu jetrenih enzima u bolesnika u kojih se razviju simptomi koji ukazuju na poremećaj funkcije jetre, kao što je neobjašnjiva mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, umor, anoreksija ili žutica i/ili taman urin. Potrebno je prekinuti primjenu etrasimoda u slučaju potvrđenog značajnog oštećenja jetre (na primjer, razina alanin aminotransferaze (ALT) 3 puta veća od gornje granice normale (GGN), a ukupni bilirubin 2 puta veći od GGN-a).

Nastavak terapije će ovisiti o tome je li utvrđen drugi uzrok oštećenja jetre i o koristima nastavka terapije etrasimodom za bolesnika naspram rizicima ponovne pojave poremećaja funkcije jetre. Iako nema podataka na temelju kojih bi se moglo potvrditi da u bolesnika s od ranije postojećom bolešću jetre postoji povećan rizik od razvoja povišenih vrijednosti na pretragama jetrene funkcije kada uzimaju etrasimod, potreban je oprez u bolesnika sa značajnom bolešću jetre u anamnezi.

Povećani krvni tlak

U kliničkim je ispitivanjima hipertenzija češće prijavljivana u bolesnika liječenih etrasimodom nego u bolesnika liječenih placebo (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti krvni tlak tijekom liječenja etrasimodom i liječiti ga na odgovarajući način.

Žene reproduktivne dobi

Na temelju ispitivanja na životinjama, etrasimod može uzrokovati oštećenje fetusa (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Zbog rizika za fetus, etrasimod je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6). Prije uvođenja liječenja, žene reproduktivne dobi moraju biti upoznate s navedenim rizikom za fetus, moraju imati negativan test na trudnoću te moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 14 dana nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.6).

Makularni edem

Modulatori receptora S1P, uključujući etrasimod, su povezani s povećanim rizikom od makularnog edema (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se oftalmološki pregled fundusa, uključujući makulu, u svih bolesnika kada se približi vrijeme početka liječenja te u bilo koje vrijeme tijekom uzimanja etrasimoda ako dođe do promjena u vidu.

Bolesnici s anamnezom dijabetes melitusa, uveitisa ili podležeće/istodobno prisutne bolesti mrežnice izloženi su povećanom riziku od razvoja makularnog edema tijekom terapije etrasimodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima s dijabetes melitusom, uveitisom ili bolešću mrežnice u anamnezi preporučuje se da obave oftalmološki pregled kada se približi vrijeme uvođenja liječenja etrasimodom i da obavljaju kontrolne preglede dok traje liječenje etrasimodom.

Bolesnike u kojih se pojave vizualni simptomi makularnog edema potrebno je pregledati i, ako je makularni edem potvrđen, liječenje etrasimodom potrebno je prekinuti. Pri odlučivanju o tome treba li ponovno uvesti etrasimod nakon povlačenja treba uzeti u obzir moguće koristi i rizike za pojedinog bolesnika.

Zloćudne bolesti

Prijavljeni su slučajevi zloćudnih bolesti (uključujući kožne zloćudne bolesti) u bolesnika liječenih modulatorima receptora S1P. Ako se primijeti sumnjiva kožna lezija, potrebno ju je odmah pregledati.

Budući da postoji mogući rizik od zloćudnih tvorbi kože, bolesnike liječene etrasimodom potrebno je upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite i ne smiju istodobno primati fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u bolesnika koji su primali modulatora receptora S1P. Ako bolesnik liječen etrasimodom razvije bilo koje neurološke ili psihijatrijske simptome/znakove (npr. kognitivne deficite, promjene u ponašanju, kortikalno oštećenje vida ili bilo koje druge neurološke kortikalne simptome/znakove), bilo koji simptom/znak koji ukazuje na povećanje intrakranijalnog tlaka ili ubrzano pogoršanje neurološkog statusa, liječnik treba odmah zakazati kompletan fizički i neurološki pregled te razmotriti snimanje magnetskom rezonancijom (MR). Simptomi PRES-aobično su reverzibilni, ali mogu se razviti u ishemijski moždani udar ili cerebralno krvarenje. Kašnjenje u postavljanju dijagnoze i liječenju može dovesti do trajnih neuroloških posljedica. Ako se sumnja na PRES, potrebno je prekinuti liječenje etrasimodom.

Interakcija s drugim lijekovima, polimorfizam enzima CYP2C9

Etrasimod se ne smije primjenjivati istodobno s lijekom ili kombinacijom lijekova koji su umjereni do jaki inhibitori dvaju ili više sljedećih CYP enzima (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4), zbog rizika od povećane izloženosti etrasimodu (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se korištenje etrasimoda kada se primjenjuje istodobno s lijekom ili kombinacijom lijekova koji su umjereni do jaki induktori dvaju ili više sljedećih CYP enzima (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4), zbog rizika od smanjene izloženosti etrasimodu (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se korištenje etrasimoda u bolesnika za koje je poznato ili se sumnja da su spori metabolizatori enzima CYP2C9 (< 5 % populacije), a koji uzimaju lijekove koji su umjereni ili jaki inhibitori enzima CYP2C8 i/ili CYP3A4 zbog rizika od povećane izloženosti etrasimodu (vidjeti dio 4.5).

Učinci na dišni sustav

Smanjenja apsolutnog forsiranog izdisajnog volumena u prvoj sekundi (engl. *forced expiratory volume over 1 second*, FEV₁) i forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *forced vital capacity*, FVC) zabilježeni su u bolesnika liječenih modulatorima receptora S1P, uključujući etrasimod. Etrasimod treba koristiti s oprezom u bolesnika s teškom respiratornom bolešću (npr. plućna fibroza, astma i kronična opstruktivna plućna bolest).

Pomoćne tvari

Tartrazin

Ovaj lijek sadrži tartrazin (E102) koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak inhibitora enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4 na etrasimod

Istodobna primjena etrasimoda s flukonazolom u stanju dinamičke ravnoteže (umjereni inhibitor enzima CYP2C9 i CYP3A4) povećala je izloženost (AUC) etrasimodu za 84 %. Istodobna primjena etrasimoda s lijekom ili kombinacijom lijekova koji su umjereni do jaki inhibitori dvaju ili više sljedećih CYP enzima (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4) (npr. flukonazol), povećava izloženost etrasimodu te se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Učinak induktora enzima CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4 na etrasimod

Istodobna primjena etrasimoda s rifampicinom (jaki induktor enzima CYP3A4, umjereni induktor enzima CYP2C8 i CYP2C9) smanjila je izloženost (AUC) etrasimodu za 49 %. Istodobna primjena etrasimoda s lijekom ili kombinacijom lijekova koji su umjereni do jaki induktori dvaju ili više sljedećih CYP enzima (CYP2C8, CYP2C9 i CYP3A4) (npr. rifampicin, enzalutamid) smanjuje izloženost etrasimodu te se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Učinak polimorfizma enzima CYP2C9

Zbog mogućnosti povećane izloženosti etrasimodu ne preporučuje se istodobna primjena etrasimoda u bolesnika koji uzimaju lijekove koji su umjereni ili jaki inhibitori enzima CYP2C8 i/ili CYP3A4 te za koje je poznato ili se sumnja da su spori metabolizatori enzima CYP2C9 (< 5 % populacije) (vidjeti dio 4.4).

Beta-blokatori i blokatori kalcijevih kanala

Nije ispitano uvođenje beta-blokatora uz stabilno liječenje etrasimodom.

Nije ispitan učinak istodobne primjene etrasimoda i blokatora kalcijevih kanala.

Preporučuje se oprez kod bolesnika koji primaju lijekove koji usporavaju srčanu frekvenciju ili atrioventrikularno provođenje zbog mogućih aditivnih učinaka na smanjenje srčane frekvencije (vidjeti dio 4.4).

Antiaritmici, lijekovi koji produljuju QT-interval, lijekovi koji mogu smanjiti srčanu frekvenciju

Etrasimod nije ispitan u bolesnika koji uzimaju lijekove koji produljuju QT-interval.

Antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, prokainamid) i klase III (npr. amiodaron, sotalol) povezani su sa slučajevima *torsades de pointes* u bolesnika s bradikardijom. Ako se razmatra liječenje etrasimodom u bolesnika koji primaju antiaritmike klase Ia ili klase III, potrebno je prethodno savjetovanje s kardiologom (vidjeti dio 4.4).

Ako se razmatra uvođenje liječenja etrasimodom u bolesnika koji primaju lijekove koji produljuju QT-interval, potrebno je prethodno savjetovanje s kardiologom zbog mogućih aditivnih učinaka na srčanu frekvenciju (vidjeti dio 4.4).

Antineoplastici, imunomodulatori ili nekortikosteroidni imunosupresivi

Etrasimod nije ispitan u kombinaciji s antineoplasticima, imunomodulatorima ili nekortikosteroidnim imunosupresivima. Potreban je oprez tijekom istodobne primjene zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav tijekom takve terapije i u tjednima nakon primjene (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje

Cjepiva mogu biti manje učinkovita ako se primjenjuju tijekom liječenja i do 2 tjedna nakon prekida liječenja etrasimodom. Primjena živih atenuiranih cjepiva može nositi rizik od infekcije te se stoga treba izbjegavati tijekom liječenja etrasimodom i još najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja etrasimodom (vidjeti dio 4.4).

Peroralni kontraceptivi

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici i farmakodinamici peroralnog kontraceptiva koji sadrži 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela prilikom istodobne primjene s etrasimodom. Istodobna primjena etrasimoda s peroralnim kontraceptivom koji sadrži etinilestradiol i levonorgestrel povećava vrijednosti AUC-a etinilestradiola i levonorgestrela za približno 24 % odnosno 32 %.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Lijek Velsipity je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.3). Stoga prije uvođenja liječenja u žena reproduktivne dobi, mora se testom na trudnoću potvrditi odsutnost trudnoći pružiti savjetovanje o ozbiljnom riziku koji majčina terapija etrasimodom predstavlja za fetus. Zbog vremena koje je potrebno za eliminaciju etrasimoda iz tijela nakon prekida liječenja, mogući rizik za fetus može i dalje biti prisutan te žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja etrasimodom i još najmanje 14 dana nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Posebne mjere su isto tako uključene u kontrolni popis za zdravstvene radnike. Navedene mjere se moraju provesti prije nego se etrasimod propiše bolesnicama te tijekom liječenja.

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni etrasimoda u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kliničko iskustvo s drugim modulatorom receptora sfingozin-1-fosfata pokazalo je 2 puta veći rizik od velikih (major) urođenih malformacija kada se primjenjuje tijekom trudnoće, u usporedbi sa stopom zabilježenom u općoj populaciji. Na temelju iskustva u ljudi, primjena etrasimoda tijekom prvog trimestra trudnoće može uzrokovati kongenitalne malformacije. Ograničeni podaci za ljude dostupni za etrasimod također upućuju na povećan rizik od abnormalnih ishoda trudnoće. Slijedom toga, lijek Velsipity je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Potrebno je prekinuti primjenu etrasimoda najmanje 14 dana prije planirane trudnoće (vidjeti dio 4.4). Ako žena zatrudni tijekom liječenja, potrebno je odmah prekinuti s primjenom etrasimoda. Bolesnici je potrebno dati liječnički savjet o riziku od štetnih učinaka za fetus povezanih s liječenjem te se trebaju obaviti kontrolni pregledi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se etrasimod u majčino mlijeko. Ispitivanje u ženki štakora u laktaciji pokazalo je da se etrasimod izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Etrasimod se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Plodnost

Nije procijenjen učinak etrasimoda na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije zabilježen nijedan štetni učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Etrasimod ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, bolesnici u kojih dođe do omaglice nakon uzimanja etrasimoda trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima i rada sa strojevima dok se omaglica ne povuče (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su limfopenija (11 %) i glavobolja (7 %).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih etrasimodom navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, nuspojave su poredane od više prema manje ozbiljnim.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije		Infekcija mokraćnih puteva ^a , infekcija donjih dišnih puteva ^b	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Limfopenija ^c	Neutropenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkolesterolemija ^d	
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja, omaglica	
Poremećaji oka		Oštećenje vida	Makularni edem
Srčani poremećaji		Bradikardija ^e	Atrioventrikularni blok ^f
Krvožilni poremećaji		Hipertenzija	
Poremećaji jetre i žuči		Povišeni jetreni enzimi	

^a Infekcija mokraćnih puteva uključuje infekciju mokraćnih puteva i cistitis.

^b Infekcija donjih dišnih puteva uključuje bronhitis i upalu pluća.

^c Limfopenija uključuje limfopeniju, smanjen broj limfocita i smanjen postotak limfocita.

^d Hiperkolesterolemija uključuje hiperkolesterolemiju i povišene razine kolesterola u krvi.

^e Bradikardija uključuje bradikardiju i sinusnu bradikardiju. Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku.

^f Atrioventrikularni blok uključuje atrioventrikularni blok prvog ili drugog stupnja Mobitz tip I. Vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Bradikardija

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 je na dan uvođenja liječenja prijavljena bradikardija kao štetni događaj u 1,5 % bolesnika liječenih etrasimodom. Drugi dan je bradikardija prijavljena kao štetni događaj u 0,4 % bolesnika liječenih etrasimodom. Bradikardija je zabilježena češće na praćenju snimanjem EKG-a (vidjeti dio 5.1).

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 su na dan uvođenja liječenja prijavljeni događaji AV blokova prvog ili drugog stupnja Mobitz tip I kao štetni događaj u 0,6 % bolesnika liječenih etrasimodom. Događaji AV bloka su većinom bili prolazni i asimptomatski. Produljenje PR intervala je zabilježeno češće na praćenju snimanjem EKG-a (vidjeti dio 5.1).

Infekcije

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 su ukupna stopa infekcija i stopa ozbiljnih infekcija u bolesnika liječenih etrasimodom bile usporedive s onima u bolesnika koji su primali placebo (18,8 % naspram 17,7 % odnosno 0,6 % naspram 1,9 %). Etrasimod je povećao rizik od infekcije mokraćnih puteva te infekcije donjih dišnih puteva (vidjeti tablicu 1).

Smanjenje broja limfocita i broja neutrofila u krvi

Etrasimod djelomično i reverzibilno blokira sposobnost limfocita da izlaze iz limfoidnih organa, smanjujući broj limfocita u perifernoj krvi (vidjeti dio 5.1). Udio bolesnika liječenih etrasimodom kod kojih je broj limfocita bio manji od $0,2 \times 10^9/l$ iznosio je 3,5 % u ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12. Navedeni događaji nisu doveli do prekida liječenja.

Etrasimod je uzrokovao reverzibilno smanjenje broja neutrofila; udio bolesnika liječenih etrasimodom kod kojih je broj neutrofila bio manji od $0,5 \times 10^9/L$ iznosio je 0,2% u ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12. Navedeni događaji nisu doveli do prekida liječenja.

Povišeni jetreni enzimi

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 do povećanja vrijednosti ALT-a na razine 5strukog i 3strukog GGN-a ili više došlo je u 0,9 % odnosno 4,0 % bolesnika liječenih etrasimodom.

Većina (75 %) bolesnika s vrijednošću ALT-a višom od 3strukog GGN-a nastavila je s liječenjem etrasimodom te su se vrijednosti vratile na manje od 3strukog GGN-a dok su se liječili.

Ukupno gledano, postotak prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti jetrenih enzima iznosio je 0,4 % u bolesnika liječenih etrasimodom.

Povišeni jetreni enzimi uključuju događaje povišene gama glutamil transferaze, povišene alanin aminotransferaze, povišene aspartat aminotransferaze, povišene jetrene enzime, poremećaj funkcije jetre, poremećaj jetre, odstupanja na pretragama funkcije jetre, i povišene transaminaze (vidjeti tablicu 1).

Povišen krvni tlak

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 je u bolesnika liječenih etrasimodom zabilježeno prosječno povišenje od približno 1 do 4 mm Hg u sistoličkom krvnom tlaku i približno 1 do 2 mm Hg u dijastoličkom krvnom tlaku. Povišenje je prvi put otkriveno nakon 2 tjedna liječenja i zadržalo se unutar određenog prosječnog raspona povišenja krvnog tlaka tijekom čitavog trajanja liječenja. Hipertenzija je bila prijavljena kao nuspojava u 2,1 % bolesnika liječenih etrasimodom. Svi događaji bili su blage do umjerene težine.

Makularni edem

U ispitivanjima ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12 je makularni edem prijavljen u 0,4 % bolesnika liječenih etrasimodom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U bolesnika koji su se predozirali etrasimodom potrebno je pratiti znakove i simptome bradikardije, što može uključivati praćenje preko noći. Potrebno je provoditi redovna mjerenja srčane frekvencije, krvnog tlaka i snimanje EKG-ova. Nije dostupan poseban protulijek za etrasimod. Smanjenje srčane frekvencije izazvano primjenom etrasimoda može se korigirati parenteralnom primjenom atropina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AE05

Mehanizam djelovanja

Etrasimod je modulator receptora sfingozin-1-fosfata (S1P) koji se veže na receptore S1P 1, 4 i 5 (S1P_{1,4,5}) te je uravnoteženi agonist G-proteina i β -arestina na S1P₁-u. Etrasimod ima minimalno djelovanje na S1P₃ te nema djelovanja na S1P₂. Etrasimod djelomično i reverzibilno blokira sposobnost limfocita da izlaze iz limfoidnih organa, smanjujući broj limfocita u perifernoj krvi te time smanjuje broj aktiviranih limfocita u tkivu.

Mehanizam pomoću kojeg etrasimod ima terapijske učinke kod UC-a nije poznat, ali možda uključuje smanjenje migracije limfocita na mjesta upale. Smanjenje broja limfocita u perifernoj cirkulaciji izazvano primjenom etrasimoda ima diferencijalne učinke na subpopulacije leukocita, s većim smanjenjima brojastanica uključenim u adaptativni imunološki odgovor, za koji je poznato da je uključen u pokretanje patologije UC-a. Etrasimod ima minimalan utjecaj na stanice uključene u urođeni imunološki odgovor, koje pridonose imunološkom nadzoru.

Farmakodinamički učinci

Srčana frekvencija i srčani ritam

Primjena etrasimoda može dovesti do prolaznog smanjenja srčane frekvencije i AV provođenja nakon uvođenja liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Prvi dan je u bolesnika s UC-om iz ispitivanja ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12, 33% ispitanika imalo bradikardiju (najniža vrijednost srčane frekvencije ispod 60 bmp unutar prva 4 sata), ili značajnu bradikardiju njih 2,5% (najniža vrijednost srčane frekvencije ispod 50 bpm). Niti jedan bolesnik nije imao srčanu frekvenciju < 40 bpm nakon prve doze. Najveća srednja vrijednost smanjenja srčane frekvencije bila je zabilježena 2. ili 3. sata nakon doziranja. Prvi dan je srednja vrijednost (SD) promjene PR intervala od vrijednosti zabilježene prije doziranja do 4 sata nakon doziranja etrasimoda iznosila 5,5 ms (18,84). Produljenje PR intervala > 200 ms je zabilježeno na EKG-u u 5,1% te veće produljenje (> 230 msec) u 1,8% ispitanika.

Smanjenje broja limfocita i neutrofila u krvi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima se srednja vrijednost broja limfocita smanjila na približno 50 % od početne vrijednosti nakon 2 tjedna (približna srednja vrijednost broja limfocita u

krvi $0,9 \times 10^9/l$), što se podudaralo s mehanizmom djelovanja, te se smanjen broj limfocita održao tijekom liječenja etrasimodom primjenjivanim jedanput na dan.

Smanjenje broja neutrofila je zabilježeno u kontroliranim kliničkim ispitivanjima s etrasimodom, srednja vrijednost broja neutrofila bila je uglavnom unutar normalnih granica tijekom liječenja etrasimodom. Smanjen broj neutrofila je održan tijekom liječenja etrasimodom te je bio reverzibilan nakon prestanka liječenja.

Smanjen je broj B stanica periferne krvi [$CD19^+$] i T stanica [$CD3^+$], podskupina pomagačkih T-stanica [$CD3^+CD4^+$], i citotoksičnih T-stanica [$CD3^+CD8^+$], dok se broj prirodno ubilačkih stanica (eng. *natural killer*, NK) (i monocita nije smanjio. Pomagačke T-stanice su bile osjetljivije na učinke etrasimoda od citotoksičnih T-stanica.

Apsolutni broj limfocita u perifernoj krvi vratio se unutar granica u 90 % bolesnika unutar 1 do 2 tjedna od prekida terapije, što je uočeno na temelju populacijskog farmakokinetičkog/farmakodinamičkog modela.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost etrasimoda je procijenjena u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ELEVATE UC 52 i ELEVATE UC 12) u bolesnika u dobi od 16 do 80 godina s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa.

Oba ispitivanja su obuhvatila bolesnike koji nisu imali zadovoljavajući odgovor, koji su izgubili odgovor ili nisu podnosili jednu ili više sljedećih opcija liječenja: peroralne aminosalicilate, kortikosteroide, tiopurine, inhibitore Janus kinaze (JAK) ili biološki lijek (npr. blokator čimbenika tumorske nekroze, anti-integrin, anti-IL12/23). Uključenim bolesnicima je UC bio endoskopski i histopatološki potvrđen uz prostiranje bolesti ≥ 10 cm od anokutane granice. Bolesnici s izoliranim proktitisom su također bili obuhvaćeni ispitivanjem ako su ispunjavali sve druge kriterije za uključivanje.

Uključeni bolesnici su imali modificirani Mayo rezultat (eng. *modified Mayo score*, mMS) od 4 do 9 s endoskopskim rezultatom (eng. *endoscopy score*, ES) ≥ 2 i podrezultatom rektalnog krvarenja (eng. *rectal bleeding*, RB) ≥ 1 . Primarna procjena se temeljila na populaciji s mMS-om od 5 do 9. Bolesnici koji su bili uključeni u oba ispitivanja imali su srednju vrijednost dobi od 40 godina, pri čemu su 3 (0,4 %) bolesnika bila mlađa od 18 godina, a 45 (6 %) bolesnika u dobi od 65 godina i stariji; 57 % bolesnika su bili muškarci, 82 % bolesnika je bilo bijele rase, dok je 13 % bolesnika bilo azijskog porijekla.

Bolesnici su u navedenim ispitivanjima mogli primiti sljedeće istodobne terapije za UC: stabilne dnevne doze peroralnih aminosalicilata i/ili peroralnih kortikosteroida (≤ 20 mg prednizona, ≤ 9 mg budezonida ili ekvivalentnog steroida). Nije bilo dozvoljeno istodobno liječenje imunomodulatorima, biološkim terapijama, rektalno primijenjenim 5-aminosalicilatima (5-ASA) ili rektalnim kortikosteroidima.

ELEVATE UC 52

Ispitivanje ELEVATE UC 52 je bilo ispitivanje s aktivnim liječenjem tijekom cijelog svog trajanja (eng. *treat-through study*), s ukupno 433 bolesnika koji su bili randomizirani kako bi primali etrasimod u dozi od 2 mg ili placebo u omjeru 2:1 peroralno jedanput na dan. Bolesnici su primali dodijeljeno liječenje tijekom cijelog ispitivanja.

Na početku ispitivanja medijan mMS-a uključenih bolesnika iznosio je 7, dok je 8 % uključenih bolesnika imalo izolirani proktitis. Ukupno je 30 % bolesnika prethodno bilo izloženo biološkim lijekovima/JAK inhibitorima; ukupno je 14 % bolesnika bilo izloženo > 1 biološkom lijeku/JAK inhibitoru, a 11 % bolesnika je prethodno bilo izloženo anti-integrinima. Na početku ispitivanja je 77 % bolesnika primalo peroralne aminosalicilate, a 31 % bolesnika peroralne kortikosteroide.

Koprimaryne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 12. i 52. tjednu, pri čemu je klinička remisija definirana kao podrezultat učestalosti stolice (engl. *stool frequency*, SF) 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod), podrezultat rektalnog krvarenja 0 i endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice). Sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli endoskopsko poboljšanje, simptomatsku remisiju, cijeljenje sluznice, klinički odgovor, kliničku remisiju bez kortikosteroida i održanu kliničku remisiju. Primarna analiza je provedena u 12. i 52. tjednu u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne bolesti, definiranom kao mMS 5 do 9 (vidjeti tablicu 2).

Od randomiziranih 433 bolesnika, 91,7 % i 86,1 % je završilo 12. tjedan u skupini koja je primala etrasimod odnosno u skupini koja je primala placebo. Od 12. tjedna su bolesnici u kojih nije bilo poboljšanja od početka ispitivanja ili koji su ispunili kriterije pogoršanja bolesti mogli prekinuti s liječenjem prema odluci ispitivača te su mogli nastaviti sudjelovati u produžetku ispitivanja otvorenog tipa. U ovom ispitivanju s aktivnim liječenjem tijekom cijelog svog trajanja 55,7 % i 31,9 % ispitanika završilo je liječenje u 52. tjednu u skupini koja je primala etrasimod odnosno u skupini koja je primala placebo.

Značajno veći udio bolesnika liječen etrasimodom je postigao kliničku remisiju, endoskopsko poboljšanje, simptomatsku remisiju i cijeljenje sluznice u 12. i 52. tjednu, kliničku remisiju bez kortikosteroida i održanu kliničku remisiju u 52. tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placeboom (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda djelotvornosti u 12. i 52. tjednu u ispitivanju ELEVATE UC 52

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Razlika u liječenju (95 %-tni CI) ^a
	n	%	n	%	
Mjere ishoda u 12. tjednu					
Klinička remisija^b	10	7 %	74	27 %	20 % (13 %, 27 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	9/93	10 %	60/194	31 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	1/42	2 %	14/80	18 %	
Endoskopsko poboljšanje^c	19	14 %	96	35 %	21 % (13 %, 29 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	17/93	18 %	76/194	39 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/42	5 %	20/80	25 %	
Simptomatska remisija^d	29	22 %	126	46 %	25 % (15 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	22/93	24 %	101/194	52 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	7/42	17 %	25/80	31 %	
Cijeljenje sluznice^e	6	4 %	58	21 %	17 % (11 %, 23 %)^l

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Razlika u liječenju (95 %-tni CI) ^a
	n	%	n	%	
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	6/93	7 %	47/194	24 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	0/42	0 %	11/80	14 %	
Klinički odgovor^f	46	34 %	171	62 %	28 % (19 %, 38 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	35/93	38 %	132/194	68 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	11/42	26 %	39/80	49 %	
Mjere ishoda u 52. tjednu					
Klinička remisija^b	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	7/93	8 %	71/194	37 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/42	5 %	17/80	21 %	
Endoskopsko poboljšanje^c	14	10 %	102	37 %	27 % (19 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	12/93	13 %	78/194	40 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/42	5 %	24/80	30 %	
Simptomatska remisija^d	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	19/93	20 %	97/194	50 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	6/42	14 %	22/80	28 %	
Cijeljenje sluznice^e	11	8 %	73	27 %	18 % (11 %, 25 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	10/93	11 %	55/194	28 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	1/42	2 %	18/80	23 %	
Klinički odgovor^f	31	23 %	132	48 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	25/93	27 %	103/194	53 %	

	Placebo N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Razlika u liječenju (95 %-tni CI) ^a
	n	%	n	%	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	6/42	14 %	29/80	36 %	
Održana klinička remisija^g	3	2 %	49	18 %	16 % (11 %, 21 %)^k
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/93	2 %	41/194	21 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	1/42	2 %	8/80	10 %	
Klinička remisija bez kortikosteroida^h	9	7 %	88	32 %	25 % (18 %, 32 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	7/93	8 %	71/194	37 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/42	5 %	17/80	21 %	
Klinička remisija bez kortikosteroida među bolesnicima liječenim kortikosteroidima na početku ispitivanjaⁱ	3/40	8 %	27/87	31 %	23 % (10 %, 36 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/26	8 %	22/59	37 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	1/14	7 %	5/28	18 %	
Simptomatska remisija bez kortikosteroida^j	25	19 %	119	43 %	25 % (16 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	19/93	20 %	97/194	50 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	6/42	14 %	22/80	28 %	
Endoskopsko poboljšanje bez kortikosteroida^k	14	10 %	101	37 %	26 % (19 %, 34 %)^l
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	12/93	13 %	78/194	40 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/ JAK inhibitoru	2/42	5 %	23/80	29 %	

^a Razlika u liječenju (prilagođena za čimbenike stratifikacije koji uključuju prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru, primjenu kortikosteroida na početku ispitivanja i skupinu prema početnom mMS-u).

^b Klinička remisija je definirana kao podrezultat učestalosti stolice 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod), podrezultat rektalnog krvarenja 0 i endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice).

^c Endoskopsko poboljšanje je definirano kao endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice).

^d Simptomatska remisija je definirana kao podrezultat učestalosti stolice 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod) i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

^e Cijeljenje sluznice je definirano kao endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice) s histološkom remisijom (rezultat Geboesovog indeksa $< 2,0$, što ukazuje da nema neutrofila u epitelnim kriptama ili lamini propriji, da nema povećanja broja eozinofila i da nema razaranja kripti, erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

^f Klinički odgovor je definiran kao smanjenje mMS-a za ≥ 2 boda i $\geq 30\%$ od početne vrijednosti te smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod od početne vrijednosti ili apsolutni podrezultat rektalnog krvarenja ≤ 1 .

^g Održana klinička remisija definirana je kao klinička remisija u 12. i 52. tjednu.

^h Klinička remisija bez kortikosteroida definirana je kao klinička remisija u 52. tjednu bez primanja kortikosteroida najmanje 12 tjedana neposredno prije 52. tjedna.

ⁱ Klinička remisija bez kortikosteroida među bolesnicima liječenim kortikosteroidima na početku liječenja definirana je kao klinička remisija u 52. tjednu bez primanja kortikosteroida najmanje 12 tjedana neposredno prije 52. tjedna među bolesnicima liječenim kortikosteroidima na početku liječenja.

^j Simptomatska remisija bez kortikosteroida je definirana kao podrezultat učestalosti stolice 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod) i podrezultat rektalnog krvarenja 0 najmanje 12 tjedana neposredno prije 52. tjedna.

^k Endoskopsko poboljšanje bez kortikosteroida je definirano kao endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice) najmanje 12 tjedana neposredno prije 52. tjedna.

^l $p < 0,001$.

Dodatna analiza mMS-a 4

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mMSrezultatom 4 (uključujući endoskopski podrezultat ≥ 2 i podrezultat rektalnog krvarenja ≥ 1) podudarali su se s onima iz primarne analize.

Izolirani proktitis

U bolesnika s izoliranim proktitisom na početku ispitivanja, veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao kliničku remisiju u usporedbi s onima koji su primali placebo, i to u 12. tjednu (46 % naspram 29 %) i 52. tjednu (42 % naspram 14 %).

Rana pojava simptomatskog poboljšanja

U 2. je tjednu (prvi posjet u okviru ispitivanja), u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, veći udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao simptomatsku remisiju (16 % naspram 11 %). U 4. je tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, veći udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao potpunu simptomatsku remisiju (11 % naspram 4 %) definiranu kao podrezultat učestalosti stolice 0 i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

Endoskopska i histološka procjena

Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice (endoskopska remisija) definirana je kao endoskopski podrezultat 0. U usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao endoskopsku remisiju do 12. tjedna (15 % naspram 4 %), 52. tjedna (26 % naspram 6 %) te 12. i 52. tjedna (11 % naspram 2 %).

U usporedbi s bolesnicima liječenim placebom veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao endoskopsku remisiju i Geboesov histološki rezultat $< 2,0$ (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini propriji i da nema povećanja broja eozinofila, da nema razaranja kripti te da nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva) u 12. tjednu (11 % naspram 2 %) i 52. tjednu (18 % naspram 5 %).

Bol u abdomenu i hitan nagon na stolicu

U 12. je tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, u većeg udjela bolesnika liječenih etrasimodom zabilježen izostanak boli u abdomenu (27 % naspram 13 %) i izostanak hitnog nagona na stolicu (19 % naspram 7 %). U 52. je tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, u većeg udjela bolesnika liječenih etrasimodom zabilježen izostanak boli u abdomenu (22 % naspram 7 %) i izostanak hitnog nagona na stolicu (19 % naspram 8 %).

Upitnik o upalnoj bolesti crijeva (engl. Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ)

U usporedbi s bolesnicima liječenim placebom u bolesnika liječenih etrasimodom je zabilježeno veće poboljšanje od početnih vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika IBDQ. Promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika IBDQ u 12. tjednu od s etrasimodom u usporedbi s placebom iznosile su 42,8 odnosno 27,4, a promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika IBDQ u 52. tjednu s etrasimodom u usporedbi s placebom iznosile su 55,8 odnosno 38,1.

ELEVATE UC 12

U ispitivanju ELEVATE UC 12 su ukupno 354 bolesnika bila randomizirana kako bi primila etrasimod u dozi od 2 mg ili placebo u omjeru 2:1 peroralno jedanput na dan.

Na početku ispitivanja su uključeni bolesnici imali medijan mMS-a 7, pri čemu je 5,6 % bolesnika imalo mMS 4, te 67 % mMS 5 do 7 (umjereni oblik aktivne bolesti), dok je 27,4 % imalo mMS > 7 (teški oblik aktivne bolesti). Izolirani proktitis imalo je 8 % uključenih bolesnika. Ukupno je 33 % bolesnika prethodno bilo izloženo biološkim lijekovima/JAK inhibitorima; ukupno je 18 % bolesnika bilo izloženo > 1 biološkom lijeku/JAK inhibitoru, a 12 % bolesnika je prethodno bilo izloženo anti-integrinima. Na početku ispitivanja je 83 % bolesnika primalo peroralne aminosalicilate, a 28 % bolesnika peroralne kortikosteroide.

Od ukupno 354 randomizirana bolesnika, 12. tjedan završilo je 89,5 % bolesnika u skupini koja je primala etrasimod i 88,8 % u skupini koja je primala placebo.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju u 12. tjednu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika koji su postigli endoskopsko poboljšanje, simptomatsku remisiju, cijeljenje sluznice i klinički odgovor u 12. tjednu. Primarna analiza je provedena u 12. tjednu u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne bolesti, definirani kao mMS 5 do 9 (vidjeti tablicu 3).

Značajno veći udio bolesnika liječen etrasimodom je postigao kliničku remisiju, endoskopsko poboljšanje, simptomatsku remisiju i cijeljenje sluznice u 12. tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3: Udio bolesnika koji su postigli mjere ishoda djelotvornosti u 12. tjednu u ispitivanju ELEVATE UC 12

Mjere ishoda	Placebo N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Razlika u liječenju (95 %-tni CI) ^a
	n	%	n	%	
Klinička remisija^b	17	15 %	55	25 %	10 % (1 %, 18 %)ḡ
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/JAK inhibitoru	12/74	16 %	41/148	28 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru	5/38	13 %	14/74	19 %	
Endoskopsko poboljšanje^c	21	19 %	68	31 %	12 % (3 %, 21 %)ḡ
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/JAK inhibitoru	14/74	19 %	51/148	35 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru	7/38	18 %	17/74	23 %	
Simptomatska remisija^d	33	30 %	104	47 %	17 % (7 %, 28 %)ḡ
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/JAK inhibitoru	23/74	31 %	73/148	49 %	

inhibitoru					
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru	10/38	26 %	31/74	42 %	
Cijeljenje sluznice^e	10	9 %	36	16 %	7 % (1 %, 14 %)^g
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/JAK inhibitoru	8/74	11 %	28/148	19 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru	2/38	5 %	8/74	11 %	
Klinički odgovor^f	46	41 %	138	62 %	21 % (10 %, 32 %)^h
Bez prethodnog izlaganja biološkom lijeku/JAK inhibitoru	32/74	43 %	97/148	66 %	
Uz prethodno izlaganje biološkom lijeku/JAK inhibitoru	14/38	37 %	41/74	55 %	

^a Razlika u liječenju (prilagođena čimbenicima stratifikacije prethodnog izlaganja biološkom/JAK inhibitoru, primjeni kortikosteroida na početku ispitivanja i skupini s početnim mMS-om).

^b Klinička remisija je definirana kao podrezultat učestalosti stolice 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod), podrezultat rektalnog krvarenja 0 i endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice).

^c Endoskopsko poboljšanje je definirano kao endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice).

^d Simptomatska remisija je definirana kao podrezultat učestalosti stolice 0 (ili 1 sa smanjenjem od početne vrijednosti ≥ 1 bod) i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

^e Cijeljenje sluznice je definirano kao endoskopski podrezultat ≤ 1 (isključujući vulnerabilnost sluznice) s histološkom remisijom (rezultat Geboesovog indeksa $< 2,0$, što ukazuje da nema neutrofila u epitelnim kriptama ili lamini propriji, da nema povećanja broja eozinofila i da nema razaranja kripti, erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva).

^f Klinički odgovor je definiran kao smanjenje mMS-a za ≥ 2 boda i za ≥ 30 % od početne vrijednosti te smanjenje podrezultata rektalnog krvarenja za ≥ 1 bod od početne vrijednosti ili apsolutni podrezultat rektalnog krvarenja ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Dodatna analiza mMS-a 4

Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mMS rezultatom 4 (uključujući endoskopski podrezultat ≥ 2 i podrezultat rektalnog krvarenja ≥ 1) podudarali su se s onima iz primarne analize.

Izolirani proktitis

U bolesnika s izoliranim proktitisom na početku ispitivanja, veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao kliničku remisiju u 12. tjednu u usporedbi s onima koji su primali placebo (39 % naspram 8 %).

Rana pojava simptomatskog poboljšanja

U 4. je tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom, veći udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao simptomatsku remisiju (28 % naspram 16 %) i potpunu simptomatsku remisiju (12 % naspram 4 %) definiranu kao podrezultat učestalosti stolice 0 i podrezultat rektalnog krvarenja 0.

Endoskopska i histološka procjena

Normalizacija endoskopskog izgleda sluznice (endoskopska remisija) definirana je kao endoskopski podrezultat 0. U usporedbi s bolesnicima liječenim placebom veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao endoskopsku remisiju do 12. tjedna (17 % naspram 8 %).

U usporedbi s bolesnicima liječenim placeboom veći je udio bolesnika liječenih etrasimodom postigao endoskopsku remisiju i Geboesov histološki rezultat $< 2,0$ (što ukazuje da nema neutrofila u kriptama ili lamini propriji i da nema povećanja broja eozinofila, da nema razaranja kripti te da nema erozija, ulceracija ili granulacijskog tkiva) u 12. tjednu (10 % naspram 5 %).

Bol u abdomenu i hitan nagon na stolicu

U 12. tjednu, u usporedbi s bolesnicima liječenim placeboom, u većeg udjela bolesnika liječenih etrasimodom zabilježen izostanak boli u abdomenu (32 % naspram 18 %) i izostanak hitnog nagona na stolicu (21 % naspram 12 %).

Upitnik o upalnoj bolesti crijeva

U usporedbi s bolesnicima liječenim placeboom u bolesnika liječenih etrasimodom je zabilježeno veće poboljšanje od početnih vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika IBDQ. Promjene od početnih vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika IBDQ u 12. tjednu s etrasimodom, u usporedbi s placeboom, iznosile su 47,5 odnosno 30,2.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja etrasimoda u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za indicaciju liječenja UC-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratnog peroralnog doziranja etrasimoda, vrijednosti C_{max} i AUC-a su se povećale približno proporcionalno dozi u ispitivanom rasponu doza (0,1 mg do 5 mg). Nakon višekratnog doziranja, srednje vrijednosti C_{max} i AUC-a su se povećale neznatno više od proporcionalnog dozi, za doze u rasponu od 0,7 mg do 2 mg. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže dostignute su unutar 7 dana nakon doziranja 2 mg jedanput na dan, pri čemu je srednja vrijednost C_{max} iznosila 113 ng/ml, a srednja vrijednost AUC_{tau} 2163 h*ng/ml. Procijenjeni omjer akumulacije etrasimoda u stanju dinamičke ravnoteže kreće se u rasponu od oko 2 do 3 puta. Farmakokinetika etrasimoda je slična u zdravih ispitanika i ispitanika s UC-om.

Apsorpcija

Vrijeme (T_{max}) do postizanja najviših koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon peroralne primjene peroralnih farmaceutskih oblika etrasimoda s trenutnim otpuštanjem je približno 4 sata (u rasponu 2 – 8 sati). Apsorpcija etrasimoda je opsežna i temelji se na visokoj permeabilnosti te opaženoj relativno maloj količini nepromijenjenog etrasimoda koji se eliminira u stolici (11,2 % primijenjene radioaktivne doze).

Učinak hrane

Unos hrane može dovesti do blago odgođene apsorpcije (medijan vrijednosti T_{max} se povećava za 2 sata). Hrana nema učinak na mjere izloženosti etrasimodu (C_{max} i AUC) te se stoga etrasimod može primijeniti bez obzira na jelo.

Distribucija

Etrasimod se distribuira u tjelesna tkiva sa srednjom vrijednošću peroralnog volumena distribucije (V_z/F) od 66 l. Etrasimod je u velikoj mjeri vezan za proteine ljudske plazme (97,9 %), primarno albumin, te je uglavnom distribuiran u plazmatskoj frakciji pune krvi s omjerom krvi i plazme od 0,7.

Biotransformacija

Etrasimod se opsežno metabolizira putem enzima CYP2C8 (38 %), CYP2C9 (37 %) i CYP3A4 (22 %) te uz manje doprinose putem enzima CYP2C19 i CYP2J2. Glavna cirkulirajuća komponenta u plazmi je nepromijenjeni etrasimod te glavni metaboliti M3 i M6. Etrasimod pridonosi većini farmakološke aktivnosti S1P-a (> 90 %). Etrasimod se opsežno metabolizira putem oksidacije, dehidrogenacije i konjugacije pomoću UGT-ova i sulfotransferaza.

Etrasimod nije supstrat prijenosnika P-gp-a, BCRP-a, OATP1B1/3, OAT1/3 ili OCT1/2. Nije vjerojatno da će lijekovi koji su inhibitori navedenih prijenosnika utjecati na farmakokinetiku etrasimoda.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene je prividni peroralni klirens u stanju dinamičke ravnoteže (CL/F) približno iznosio 1 l/h. Srednja vrijednosti efektivnog poluvijeka eliminacije ($t_{1/2}$) etrasimoda iz plazme iznosi približno 30 sati.

Izlučivanje

Etrasimod se primarno eliminira preko jetre uz 82 % izlučene ukupne radioaktivne doze u stolici i 4,89 % u urinu. Nepromijenjeni etrasimod je bio otkriven samo u stolici, ali ne i urinu.

Učinak etrasimoda na druge lijekove

In vitro ispitivanja ukazuju da nije vjerojatno da će etrasimod pri preporučenoj dozi od 2 mg primijenjenoj jedanput na dan pokazati bilo kakav klinički značajan potencijal interakcije za CYP enzime ili membranske prijenosnike.

Farmakokinetika u određenim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu potrebne prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer su vrijednosti C_{max} i AUC bile usporedive između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Kohorta ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je uključivala 2 ispitanika s eGFR-om ≤ 29 mL/min (nisu bili na hemodijalizi), te 6 ispitanika s ESRD-om koji su bili na hemodijalizi prije primjene etrasimoda. Utjecaj hemodijalize koja se provodi nakon primjene etrasimoda nije bio ocijenjen.

Oštećenje funkcije jetre

Etrasimod je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2). Ukupni parametri AUC-a etrasimoda su 13 %, 29 % i 57 % veći u ispitanika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije jetre, u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre za ispitivanu jednokratnu dozu od 2 mg.

Starije osobe

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da dob nije imala učinak na farmakokinetiku etrasimoda u bolesnika starijih od 65 godina (n=40 (3,7 %) bolesnika je bilo u dobi ≥ 65). Nema značajne razlike u farmakokinetici u starijih bolesnika, u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Tjelesna težina

Sistemska izloženost etrasimodu od 2 mg ne mijenja se u klinički značajnoj mjeri kod različitih tjelesnih težina za bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg. U bolesnika s tjelesnom težinom manjom od 40 kg predviđa se približno povećanje u izloženosti od 1,5 puta (vidjeti dio 4.2).

Spol, rasa i etnička pripadnost

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da spol, rasa ili etnička pripadnost nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku etrasimoda.

Pedijatrijska populacija

Analiza populacijske farmakokinetike predviđjala je slične izloženosti etrasimodu u odraslih bolesnika i bolesnika koji su stariji adolescenti (od 16 do < 18 godina) s UC-om.

Nisu dostupni podaci o primjeni etrasimoda u pedijatrijskih bolesnika ili bolesnika adolescenata mlađih od 16 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju nikakvu posebnu opasnost primjene etrasimoda u ljudi uz sljedeću iznimku: zabilježene su promjene u arterijama lijevog ventrikula (hipertrofija/hiperplazija u sloju *tunica media*) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza na psima u trajanju od 3 i 9 mjeseci, pri izloženostima ≥ 24 puta većima od preporučene doze za čovjeka (engl. *recommended human dose*, RHD) na temelju vrijednosti AUC-a. Nije jasan značaj ovog nalaza za ljude. Nadalje, izloženost najzastupljenijim ljudskim metabolitima (M3 i M6) je ispitivana samo kod štakora. Značaj ovog nalaza za ljude nije jasan.

Plodnost i reproduktivna toksičnost

Etrasimod nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora do najviše ispitivane doze koja je u mužjaka dovela do izloženosti približno 467 puta veće, a u ženki približno 21 puta veće od granice sistemske izloženosti u ljudi pri RHD-u.

Svakodnevna primjena etrasimoda u gravidnih ženki štakora i kunića tijekom organogeneze dovela je do postimplantacijskog gubitka uz odgovarajući niži broj vijabilnih fetusa i fetalnih eksternih, visceralnih i/ili skeletnih malformacija i varijacija u odsutnosti toksičnosti za majke. Malformacije su bile zabilježene pri najnižoj ispitivanoj dozi kod štakora uz vrijednost AUC-a u majčinoj plazmi približno 5 puta veću od one u ljudi zabilježene pri RHD-u. Izloženost pri dozi koja nije dovela do štetnog učinka (2 mg/kg/dan) u kunića iznosila je približno 0,8 puta one u ljudi pri RHD-u od 2 mg/dan.

Nakon svakodnevne peroralne primjene etrasimoda tijekom trudnoće i laktacije u štakora zabilježena je smanjena srednja vrijednost težine mladunčadi, niža vijabilnost mladunčadi te smanjena plodnost i reproduktivna sposobnost (smanjenje broja implantacija i povećani broj predimplantacijskih gubitaka) u F1 mladunčadi. Izloženost u plazmi (AUC) ženki pri najnižoj ispitivanoj dozi bila je jednaka (1,1 puta) onoj u ljudi pri RHD-u. Etrasimod je otkriven u plazmi F1 mladunčadi, što ukazuje na izloženost putem mlijeka ženki u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

Magnezijev stearat (E470b)

Manitol (E421)

Mikrokristalična celuloza (E460i)

Natrijev škroboglikolat (vrsta A)

Ovojnica tablete

Boja Brilliant blue FCF aluminium lake (E133)
Boja Indigo carmine aluminium lake (E132)
Boja Tartrazin aluminium lake (E102)
Makrogol 4000 (E1521)
Poli(vinilni alkohol) (E1203)
Talk (E553b)
Titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim zatvaračem i sredstvom za sušenje direktno integriranim u zatvarač. Veličina pakiranja od 30 filmom obloženih tableta.

Aluminijski blister presvučen orijentiranim filmom od poliamina (oPA) i integriranim slojem sredstva za sušenje (HDPE/LDPE), s papirnatim/aluminijskim/LDPE pokrovom. Veličina pakiranja od 28 ili 98 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja etrasimoda u promet u svakoj državi članici nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Glavni cilj programa je povećati svijest o važnim utvrđenim i potencijalnim rizicima lijeka, osobito u vezi s makularnim edemom, simptomatskom bradikardijom (uključujući poremećaje provođenja), ozbiljnim oportunističkim infekcijama, zloćudnom bolešću, embriofetalnom toksičnošću, ozbiljnim oštećenjem jetre i dva neurološka događaja, sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije ili konvulzijama.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je etrasimod stavljen u promet svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će ga propisivati imaju pristup sljedećem edukacijskom paketu/dobiju sljedeći edukacijski paket:

- Kontrolni popis za zdravstvenog radnika
- Vodič za bolesnika/njegovatelja
- Kartica za bolesnice s upozorenjima o trudnoći

Kontrolni popis za zdravstvenog radnika

Kontrolni popis za zdravstvenog radnika treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

Prije prve doze

Popis pretraga i provjera koje treba provesti prije uvođenja liječenja lijekom Velsipity:

- Potrebno je provesti snimanje elektrokardiograma (EKG) u svih bolesnika kako bi se procijenili od ranije postojeći srčani poremećaji.
- Lijek Velsipity se ne smije primjenjivati u bolesnika:
 - koji su u posljednjih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu pektoris, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili zatajenje srca III./IV. stupnja prema klasifikaciji NYHA (engl. New York Heart Association).
 - koji imaju trenutno ili u anamnezi atrioventrikularni (AV) blok drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blok trećeg stupnja, sindrom bolesnog sinusa ili sinoatrijalni blok, osim u slučaju da bolesnik ima funkcionalan elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*).
- Potrebno je savjetovati se s kardiologom kod bolesnika sa simptomatskom bradikardijom i drugim prethodno dijagnosticiranim srčanim stanjima kako bi se odredio ukupan omjer koristi i rizika i najprikladnija strategija praćenja.
- Potreban je oprez kada se Velsipity uvodi kod bolesnika koji uzimaju lijekove za koje je poznato da smanjuju srčanu frekvenciju.
- Velsipity se ne smije davati bolesnicima koji imaju aktivnu infekciju ili su imunizirani živim atenuiranim cjepivima unutar posljednja 4 tjedna.
- Potrebno je napraviti novu kompletnu krvnu sliku (KKS) uključujući broj limfocita.
 - Velsipity se ne smije primjenjivati kod bolesnika kod kojih je apsolutni broj limfocita $< 0.2 \times 10^9/L$.
- Novi nalaz razine transaminaza i bilirubina treba biti dostupan.
 - Velsipity se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.
- Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću i treba ih upoznati s rizikom za fetus. Potrebno je osigurati da sve bolesnice reproduktivne dobi dobiju „karticu za bolesnice s upozorenjima o trudnoći“.
- Lijek Velsipity se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
- Preporuča se oftalmološki pregled fundusa uključujući makulu, u svih bolesnika.
 - Bolesnici koji imaju edem makule ne smiju uzimati Velsipity.

Aktivnosti praćenja tijekom i nakon liječenja

- U bolesnika sa srčanom frekvencijom < 50 bpm u mirovanju, AV blokom drugog stupnja [Mobitz tip I] ili anamnezom infarkta miokarda ili zatajenja srca preporučuje se praćenje nakon primjene prve doze:
 - 4-satno praćenje radi moguće pojave znakova i simptoma simptomatske bradikardije (uključujući omaglicu) te mjerenje pulsa i krvnog tlaka svakih sat vremena. Preporučuje se snimiti EKG prije i na kraju navedenog 4-satnog praćenja.
- Preporučuje se dodatno praćenje u bolesnika ako je nakon isteka razdoblja od 4 sata:
 - srčana frekvencija < 45 bpm.
 - srčana frekvencija na najnižoj vrijednosti izmjerenoj od trenutka doziranja, što ukazuje na to da možda još nije ni došlo do najvećeg smanjenja srčane frekvencije.
 - EKG pružio dokaz novog nastupa AV bloka drugog ili višeg stupnja.
 - QTc interval je ≥ 500 ms.
- Preporuka za redovno mjerenje krvnog tlaka tijekom liječenja.
- Kada se liječenje ponovo uvodi, nakon privremenog prekida od 7 ili više uzastopnih dana, može se i ponovno snimanje početnog EKG-a i/ili praćenje primjene, ovisno o rezultatima prvog pregleda, promjenama u obilježjima bolesnika te trajanju privremenog prekida liječenja.
- Preporuka za periodične kontrole KKS-a tijekom liječenja.
- Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, treba uzeti u obzir privremeni prekid liječenja.
- Liječnici trebaju biti oprezni radi moguće pojave kliničkih simptoma ili neobjašnjivih neuroloških nalaza koji bi mogli ukazivati na PML. Ako postoji sumnja na PML, potrebno je prekinuti liječenje etrasimodom dok se PML ne isključi odgovarajućom dijagnostičkom metodom.
- Kod istodobne primjene s antineoplasticima, imunomodulatorima ili imunosupresivima (uključujući kortikosteroide) potreban je oprez zbog rizika od aditivnih učinaka na imunološki sustav tijekom takve terapije.
- Primjenu živih atenuiranih cjepiva potrebno je izbjegavati još najmanje 2 tjedna nakon prekida liječenja lijekom Velsipity.
- Potrebno je pratiti jetrene enzime u 1., 3., 6., 9. i 12. mjesecu terapije te periodično nakon toga. Potrebno je prekinuti primjenu lijeka Velsipity u slučaju potvrđenog značajnog oštećenja jetre.
- Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju kako bi izbjegle trudnoću tijekom liječenja i najmanje 14 dana nakon prekida primjene lijeka Velsipity. Potrebno je redovito ponavljati testiranje na trudnoću. Ako žena zatrudni tijekom liječenja, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Velsipity.
- Bolesnici s anamnezom dijabetes melitusa, uveitisa ili podležće/istodobno prisutne bolesti mrežnice trebaju redovito obavljati oftalmološki pregled. Oftalmološki pregled potrebno je napraviti kod svih bolesnika kod kojih dođe do promjena u vidu.
- Bolesnike treba upozoriti da se ne izlažu sunčevoj svjetlosti bez zaštite kako bi se spriječio razvoj kožnih zloćudnih bolesti i ne smiju istodobno primiti fototerapiju UV-B zračenjem ili PUVA-fotokemoterapiju.
- Bolesnike treba upoznati sa simptomima PRES-a. Potrebno je obaviti kompletan fizički i neurološki pregled i uzeti u obzir snimanje magnetskom rezonancijom (MR) za bolesnike koji razviju neočekivane neurološke ili psihijatrijske simptome/znakove ili bilo koje simptome koji ukazuju na povećanje intrakranijalnog tlaka ili ubrzano pogoršanje neurološkog statusa. Potrebno je prekinuti liječenje lijekom Velsipity ako se sumnja na PRES.

Vodič za bolesnika/njegovatelja

Vodič za bolesnika/njegovatelja treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Lijek Velsipity se ne smije primjenjivati u bolesnika koji su u posljednjih 6 mjeseci imali infarkt miokarda, nestabilnu anginu pectoris, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), dekompenzirano zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili zatajenje srca III./IV. stupnja prema klasifikaciji NYHA (engl. New York Heart Association), ili koji imaju trenutno

ili u anamnezi atrioventrikularni (AV) blok drugog stupnja Mobitz tip II ili AV blok trećeg stupnja, sindrom bolesnog sinusa ili sinoatrijalni blok, osim u slučaju da bolesnik ima funkcionalan elektrostimulator srca (engl. *pacemaker*).

- Bolesnici trebaju snimiti početni EKG prije prve doze.
- Kod bolesnika koji imaju određena srčana stanja, srčanu frekvenciju treba pratiti 4 sata nakon prve doze lijeka Velsipity, radi moguće pojave znakova i simptoma simptomatske bradikardije (uključujući omaglicu), uključujući provjeru pulsa i krvnog tlaka svakih sat vremena. Kod tih bolesnika također treba snimiti EKG prije i nakon 4 sata. Bolesnici trebaju obavijestiti svog liječnika ako je liječenje lijekom Velsipity privremeno prekinuto u trajanju od 7 ili više uzastopnih dana, jer će možda biti potrebno obaviti novi pregled srca prije ponovnog početka liječenja.
- Informacije koje treba odmah prijaviti su simptomi koji ukazuju na nisku srčanu frekvenciju (kao što je omaglica, vrtoglavica, mučnina, lupanje srca) kada započinje liječenje lijekom Velsipity. Potrebno je oprez treba biti kod istodobne primjene lijekova koji usporavaju rad srca. Bolesnici trebaju obavijestiti bilo kojeg liječnika kod kojeg se liječe da imaju u terapiji Velsipity.
- Opis znakova/simptoma infekcija s kojima bolesnik treba biti upoznat tijekom i nakon liječenja, tako da može potražiti pomoć od svog zdravstvenog radnika.
- Opis znakova/simptoma ozbiljnog oštećenja jetre s kojima bolesnik treba biti upoznat, uključujući neobjašnjivu mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, umor, anoreksiju ili žuticu i/ili tamni urin.
- Lijek Velsipity ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
 - Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 14 dana nakon prekida liječenja lijekom Velsipity.
 - Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću prije uvođenja liječenja lijekom Velsipity. Bolesnice trebaju odmah obavijestiti svoje liječnike ako zatrudne tijekom uzimanja lijeka Velsipity. Potrebno je redovito ponavljati testiranje na trudnoću.
- Opis čimbenika rizika i znakova/simptoma makularnog edema i potrebe za medicinskom pomoći ako se razviju simptomi.
- Trebaju biti informirani da je potrebno obavijestiti liječnika ako se opaze sumnjive kožne lezije i da ograniče svoju izloženost sunčevoj svjetlosti i UV (ultraljubičastoj) svjetlosti tako da nose zaštitnu odjeću i redovno nanose sredstvo za zaštitu od sunca (s visokim faktorom zaštite od sunca).
- Opis znakova/simptoma sindroma PRES-ai PML-a s kojima bolesnik treba biti upoznat, uključujući razvoj jakih glavobolja, smetenosti ili napadaja i gubitka vida.

Kartica za bolesnice s upozorenjima o trudnoći

Kartica za bolesnice o upozorenjima o trudnoći (za žene reproduktivne dobi) treba sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Zbog embriotoksičnog potencijala lijek Velsipity je kontraindiciran tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.
- Žene reproduktivne dobi moraju imati negativan test na trudnoću prije početka liječenja, koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 14 dana nakon prekida liječenja.
- Potrebno je redovito ponavljati testiranje na trudnoću.
- Ako žena zatrudni tijekom liječenja, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Velsipity i obaviti dodatne kontrolne preglede.

PRILOG III
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Velsipity 2 mg filmom obložene tablete
etrasimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg etrasimoda u obliku etrasimodarginina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tartrazin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Velsipity 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Velsipity 2 mg filmom obložene tablete
etrasimod

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg etrasimoda u obliku etrasimodarginina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži tartrazin.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom spremniku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

1/23/1790/003 (30 tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Velsipity 2 mg filmom obložene tablete
etrasimod

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Logo nositelja odobrenja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Velsipity 2 mg filmom obložene tablete etrasimod

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Pored ove upute o lijeku, liječnik će Vam dati karticu za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni. Nosite ovu karticu za bolesnika sa sobom.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Velsipity i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velsipity
3. Kako uzimati Velsipity
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Velsipity
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Velsipity i za što se koristi

Velsipity sadrži djelatnu tvar etrasimod koja pripada skupini lijekova poznatoj pod nazivom modulatori receptora sfingozin-1-fosfata.

Velsipity se koristi u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 16 godina i starijih za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa. Ulcerozni kolitis je upalna bolest debelog crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti neke druge lijekove. Ako niste dovoljno dobro odgovorili na te lijekove ili ih ne možete uzimati, dobit ćete lijek Velsipity kako bi ublažio znakove i simptome te bolesti.

Djelatna tvar u lijeku Velsipity, etrasimod, sprječava limfocite (vrsta bijelih krvnih stanica) da putuju od limfnih čvorova (dio imunološkog sustava tijela koji sadrži limfocite) u krv. Ti limfociti su uključeni u upalu koja je povezana s razvojem ulceroznog kolitisa. Smanjenjem broja limfocita koji cirkuliraju u krvi koja okružuje debelo crijevo etrasimod pomaže smanjiti upalu crijeva i simptome povezane s tom bolešću.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Velsipity

Nemojte uzimati Velsipity

- ako ste alergični na etrasimod ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako Vam je zdravstveni radnik rekao da imate jako oslabljen imunološki sustav,
- ako ste imali srčani udar, nestabilnu anginu pektoris (bol u prsnom košu uzrokovana privremenim prekidima u opskrbi krvlju iz srca koja se javlja u mirovanju ili bez očitog

poticaja), moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku (TIA, također poznata i kao mali moždani udar) ili određene tipove teškog zatajenja srca u zadnjih 6 mjeseci,

- ako imate određene tipove aritmija (nepravilni ili abnormalni otkucaji srca) – liječnik će Vam pregledati srce prije početka liječenja,
- ako imate tešku aktivnu infekciju ili aktivnu kroničnu infekciju, kao što je hepatitis (upala jetre) ili tuberkuloza,
- ako imate rak,
- ako imate teške probleme sa jetrom
- ako ste trudni ili žena reproduktivne dobi koja ne koristi učinkovitu kontracepciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Velsipity:

- ako imate usporene srčane otkucaje odnosno uzimate ili ste nedavno uzeli lijekove koji usporavaju srčane otkucaje (kao što su beta-blokatori ili blokatori kalcijevih kanala),
- ako ste ikad imali moždani udar ili druge bolesti povezane s krvnim žilama u mozgu,
- ako imate problema s jetrom,
- ako imate infekciju,
- ako imate niske razine limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica),
- ako ste se nedavno cijepili ili se planirate cijepiti,
- ako ste ikad imali probleme s vidom ili druge probleme s nakupljanjem tekućine u stražnjem dijelu oka,
- ako imate upalu oka,
- ako imate šećernu bolest (koji može uzrokovati probleme s očima),
- ako imate visoki krvni tlak, ako imate tešku bolest pluća, kao što je plućna fibroza (oštećenje pluća uz stvaranje ožiljaka i zadebljanje tkiva), astma ili kronična opstruktivna plućna bolest (vrsta plućne bolesti koju karakterizira trajno oštećenje plućnog tkiva).

Smanjena brzina srčanih otkucaja i nepravilan srčani ritam

Prije nego počnete uzimati lijek Velsipity, liječnik će pregledati Vaše srce korištenjem elektrokardiograma (EKG; test srčane električne aktivnosti). To je zbog toga jer lijek Velsipity može uzrokovati privremeno smanjenje brzine srčanih otkucaja i druge poremećaje srčanog ritma pri početku liječenja. Kada se to dogodi možda ćete osjećati omaglicu ili umor odnosno biti svjesni Vaših otkucaja srca ili će možda Vaš krvni tlak pasti. Ako ti učinci budu teški, obavijestite svog liječnika, jer će Vam možda biti potrebno neodgodivo liječenje. Ako ponovno započnete liječenje nakon prekida koji je trajao 7 ili više uzastopnih dana, Vaš liječnik će možda morati ponovno pregledati Vaše srce snimanjem EKG-a.

Ako imate određena srčana stanja, liječnik će Vas također pratiti barem prva 4 sata nakon Vaše prve doze. Liječnik će Vas zamoliti da ostanete u bolnici ili klinici 4 sata te će mjeriti Vaš puls i krvni tlak svakih sat vremena nakon uzimanja prve doze lijeka Velsipity. Trebate obaviti snimanje EKG-a prije uzimanja prve doze lijeka Velsipity i nakon 4-satnog praćenja. Ako nakon 4-satnog razdoblja imate jako spore srčane otkucaje ili se oni usporavaju odnosno ako nalaz EKG-a pokazuje odstupanja, možda će Vas trebati pratiti dulje razdoblje, dok se to ne riješi.

Visoki krvni tlak

S obzirom da Velsipity može povećati krvni tlak, liječnik će možda htjeti redovno provjeravati Vaš krvni tlak.

Infekcije

Lijek Velsipity smanjuje razine bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi (osobito broj limfocita). Bijele krvne stanice se bore protiv infekcija. Dok uzimate Velsipity (i do otprilike 2 tjedna nakon što ga prestanete uzimati) možete biti podložniji infekcijama i bilo koje infekcije koje već imate se mogu pogoršati. Obratite se svom liječniku ako dobijete infekciju. Ako mislite da imate infekciju, ako imate vrućicu, osjećate se kao da imate gripu, ako imate herpes zoster ili ako imate glavobolju popraćenu ukočenim vratom, uz osjetljivost na svjetlo, mučninu, osip i/ili smetenost ili napadaje (to mogu biti

simptomi meningitisa i/ili encefalitisa uzrokovanog gljivičnom infekcijom ili infekcijom virusom herpesa), odmah se javite svom liječniku, jer može biti riječ o ozbiljnom stanju koje može ugroziti život.

Prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod primjene lijekova sličnih lijeku Velsipity. PML je rijetka virusna infekcija mozga koja može dovesti do teške onesposobljenosti ili smrti. Simptomi PML-a uključuju poremećaj vida, napredujuću slabost, nespretnost, gubitak pamćenja ili smetenost. Ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se obratite svom liječniku. Liječnik će razmotriti provođenje dodatnih pretraga kako bi procijenio to stanje te će prekinuti Vaše liječenje lijekom Velsipity ukoliko je PML potvrđen.

Makularni edem

Velsipity može uzrokovati problem s vidom koji se naziva makularni edem (oticanje makule, središnjeg dijela mrežnice u stražnjem dijelu oka). Liječnik će provjeriti Vaš vid u vrijeme oko početka uzimanja lijeka Velsipity i u bilo koje vrijeme kada primijetite promjene u vidu tijekom Vašeg liječenja. Obavijestite svog liječnika o bilo kakvim promjenama vida. Rizik od dobivanja makularnog edema je veći ako imate šećernu bolest, uveitis (upala uvee, ovojnice ispod bjeloočnice očne jabučice) ili neke druge probleme s očima. Ako imate bilo koje od navedenih stanja, liječnik će pregledati Vaš vid oko vremena kada počnete uzimati Velsipity i redovno tijekom liječenja.

Odmah se obratite svom liječniku ako imate neku od sljedećih nuspojava:

- zamagljenost ili sjene u središtu vidnog polja,
- slijepa točka u središtu vidnog polja,
- osjetljivost na svjetlost,
- neuobičajeno obojen (zatamljen) vid.

Rak

Lijek Velsipity oslabljuje Vaš imunološki sustav. To povećava rizik od pojave raka, osobito raka kože. Prijavljena je pojava raka kože kod primjene lijekova sličnih lijeku Velsipity. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo kakve kvržice na koži (npr. sjajne biserne kvržice), mrlje ili otvorene rane koje ne zacjeljuju tjednima. Simptomi raka kože mogu obuhvaćati abnormalan rast ili promjene tkiva kože (npr. neuobičajene madeže) koje s vremenom mijenjaju boju, oblik ili veličinu. S obzirom da postoji rizik od dobivanja raka kože, trebate ograničiti vrijeme izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV (ultraljubičastom) svjetlu nošenjem zaštitne odjeće i redovnim nanošenjem sredstva za zaštitu od sunca (s visokim faktorom zaštite od sunca).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je stanje kod kojeg mozak natekne. Simptomi PRES-a uključuju glavobolju, smetnje vida, smanjenu svjesnost, smetenost i napadaje. Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah obavijestite svog liječnika.

Cjepiva

Ako trebate primiti cjepivo, prvo zatražite savjet liječnika. Primjena cjepiva tijekom liječenja lijekom Velsipity možda neće imati djelovanje kakvo bi trebala. Preporučuje se da primite sva potrebna cjepiva prije nego započnete s liječenjem. Takozvana živa cjepiva mogu potaknuti nastanak infekcije koju bi trebala spriječiti te se stoga trebaju dati najmanje 4 tjedna prije početka liječenja ili najmanje 2 tjedna nakon što prestanete uzimati lijek Velsipity.

Pretrage jetrene funkcije

Lijek Velsipity može utjecati na funkciju Vaše jetre. Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete neki od sljedećih simptoma: žutilo kože ili bjeloočnica Vaših očiju, neuobičajeno tamnu mokraću (smeđe boje), bol u području desne strane trbuha (abdomena), umor, osjećaj manje gladi nego što je to uobičajeno ili neobjašnjivu mučninu i povraćanje.

Prije, tijekom i nakon liječenja Vaš liječnik će zatražiti da obavite krvne pretrage kako bi pratio funkciju Vaše jetre.

Problemi s plućima

Lijek Velsipity može imati utjecaj na funkciju pluća. Kod bolesnika s teškim problemima s plućima postoji veća vjerojatnost da će dobiti takve nuspojave.

Druge terapije ulceroznog kolitisa

Vjerojatno je da će Vam liječnik savjetovati da prekinete s drugom terapijom ulceroznog kolitisa, uz iznimku kortikosteroida (poput kortizona) i mesalazina. Neki lijekovi za ulcerozni kolitis mogu također biti korišteni za druga stanja. Obavijestite svog liječnika o svim drugim lijekovima koje uzimate. Kada prelazite s prethodnog liječenja neko vrijeme u Vas može postojati povećan rizik od infekcije, zbog rizika od aditivnih imunosupresivnih učinaka (zbirnih učinaka na potiskivanje imunosnog sustava). Nemojte uzimati nikakve druge imunosupresive, osim ako Vam liječnik nije tako rekao.

Žene reproduktivne dobi

Ako se koristi tijekom trudnoće, Velsipity može naškoditi nerođenom djetetu. Prije nego započnete liječenje lijekom Velsipity, liječnik će Vam objasniti rizik i zatražiti od Vas da napravite test na trudnoću kako bi bio siguran da niste trudni. Liječnik će Vam dati karticu za bolesnice u kojoj je objašnjeno zašto ne smijete ostati trudni dok uzimate Velsipity. U njoj je također objašnjeno što trebate napraviti kako biste izbjegli trudnoću tijekom uzimanja lijeka Velsipity. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 14 dana nakon prestanka liječenja (pogledajte dio „Trudnoća, kontracepcija i dojenje“ u dijelu 2.).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika prije nego uzmete Velsipity.

Djeca i adolescenti

Ne smijete davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 16 godina. To je zbog toga jer Velsipity nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Velsipity

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer Velsipity može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju. Također neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji Velsipity djeluje.

Prije uzimanja lijeka Velsipity osobito obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli jedan od sljedećih lijekova:

- lijekove za kontroliranje brzine srčanih otkucaja i krvnog tlaka (lijekovi beta-blokatori i lijekovi blokatori kalcijevih kanala); primjena tih lijekova bi mogla pojačati učinak lijeka Velsipity na nepravilne otkucaje srca,
- lijekove za kontroliranje srčanog ritma (antiaritmici) ili otkucaja srca,
- lijekove koji utječu na imunološki sustav; primjena tih lijekova s lijekom Velsipity bi mogla oslabiti imunološki sustav,
- cjepiva; ako trebate primiti cjepivo, obratite se svom liječniku. Ne smijete uzimati lijek Velsipity najmanje 2 tjedna prije cijepljenja. Ne smijete uzimati Velsipity još najmanje 4 tjedna nakon primanja živog cjepiva,
- flukonazol (namijenjen liječenju gljivica) i neki drugi lijekovi mogu povećati razine lijeka Velsipity u krvi što povećava rizik od nuspojava lijeka Velsipity. Preporučuje se da ih ne uzimate istodobno s lijekom Velsipity te će Vas liječnik savjetovati o tome,
- rifampicin, enzalutamid i neki drugi lijekovi mogu smanjiti razine lijeka Velsipity u krvi što smanjuje njegovu učinkovitost. Preporučuje se da ih ne uzimate istodobno s lijekom Velsipity te će Vas liječnik savjetovati o tome.

Velsipity može neznatno povećati razine hormona koje otpuštaju neke kontracepcijske tablete. Bit ćete i dalje zaštićeni od trudnoće, ali bi se mogućnost dobivanja nuspojava kontracepcijskih tableta mogla povećati. Ako imate bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

Trudnoća, kontracepcija i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća i kontracepcija

Nemojte koristiti Velsipity tijekom trudnoće ako pokušavate zatrudnjeti ili ako ste žena koja može zatrudnjeti, a ne koristite učinkovitu kontracepciju. Ako se Velsipity koristi tijekom trudnoće, postoji rizik da naškodi nerođenom djetetu. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će Vas informirati o navedenom riziku prije nego započnete liječenje lijekom Velsipity i zatražiti od Vas da napravite test na trudnoću kako bi bio siguran da niste trudni. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Velsipity i najmanje 14 dana nakon što ga prestanete uzimati. Savjetujte se s liječnikom o prikladnim metodama kontracepcije.

Liječnik će Vam dati karticu za bolesnice u kojoj je objašnjeno zašto ne smijete ostati trudni dok uzimate Velsipity.

Ako zatrudnite dok uzimate Velsipity, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Liječnik će vjerojatno prekinuti liječenje (pogledajte „Ako prestanete uzimati Velsipity“ u dijelu 3.) i bit će provedeni pregledi kojima se prati zdravlje nerođenog djeteta (antenatalni pregledi).

Dojenje

Ne smijete dojit dok uzimate Velsipity. To je zbog toga da izbjegnute rizik od nuspojava za bebu jer Velsipity može prijeći u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Velsipity imati utjecaj na Vašu sposobnost za upravljanje vozilima i strojevima. Međutim, možete dobiti omaglicu nakon uzimanja lijeka Velsipity. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Velsipity sadrži tartrazin (E102)

Bojilo u lijeku Velsipity sadrži tartrazin (E102) koji može uzrokovati alergijske reakcije.

Velsipity sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Velsipity

Primjena lijeka Velsipity će započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju ulceroznog kolitisa. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kako uzimati lijek

- Preporučena doza lijeka Velsipity je jedna tableta od 2 mg koja se uzima jedanput na dan.
- Uzimajte lijek Velsipity s hranom tijekom prva 3 dana. Nakon toga lijek Velsipity možete uzimati sa ili bez hrane.
- Progutajte tabletu cijelu s vodom. Tablet u nemojte lomiti, drobiti ili žvakati prije gutanja jer to može promijeniti količinu lijeka koja uđe u Vaše tijelo.

Ako uzmete više lijeka Velsipity nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Velsipity nego što ste trebali, odmah nazovite svog liječnika ili otiđite u bolnicu. Uzmite pakiranje lijeka i ovu uputu o lijeku sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Velsipity

- Ako zaboravite uzeti dozu lijeka Velsipity, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako ste zaboravili uzeti dozu za cijeli dan, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Velsipity

Nemojte prestati uzimati Velsipity ili mijenjati svoju dozu bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Ako liječnik odluči privremeno prekinuti Vaše liječenje, tijekom 7 ili više uzastopnih dana, lijek se mora uzimati s hranom prva 3 dana nakon ponovnog započinjanja uzimanja lijeka Velsipity. Nakon toga možete uzimati Velsipity sa ili bez hrane.

Ako ponovno počnete uzimati lijek Velsipity nakon prekida liječenja koje je trajalo 7 ili više uzastopnih dana, može se ponoviti učinak na otkucaje srca koji se može javljati kod započinjanja liječenja te će Vas možda trebati pratiti u bolnici ili klinici. Nemojte ponovno započinjati s uzimanjem lijeka Velsipity nakon prekida koji je trajao više od 7 dana bez prethodnog savjetovanja s Vašim liječnikom.

Velsipity će se zadržati u Vašem tijelu do 14 dana nakon što ga prestanete uzimati. Broj bijelih krvnih stanica (broj limfocita) može Vam ostati nizak do otprilike 2 tjedna i nuspojave opisane u ovoj uputi o lijeku se još uvijek mogu pojaviti (pogledajte „Moguće nuspojave“ u dijelu 4.) tijekom tog razdoblja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako dobijete bilo koju od nuspojava navedenih u nastavku jer mogu postati ozbiljne:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- bradikardija (usporeni otkucaji srca),
- hipertenzija (visoki krvni tlak),
- infekcija mokraćnih puteva (infekcija dijelova tijela koji prikupljaju i izbacuju mokraću).
- infekcija donjih dišnih puteva (infekcija donjih dišnih puteva ili pluća)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- atrioventrikularni blok (vrsta poremećaja srčanog ritma),
- makularni edem (oticanje u makuli, središnjem dijelu mrežnice u stražnjem dijelu oka).

Druge nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako dobijete neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- limfopenija (niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica).

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- hiperkolesterolemija (visoke razine kolesterola u krvi),
- glavobolja,
- omaglica,
- povećane razine jetrenih enzima u krvnim pretragama, što može biti znak problema s funkcijom jetre,

- neutropenija (niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica)
- oštećenje vida.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Velsipity

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočici, blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Velsipity sadrži

- Djelatna tvar je etrasimod. Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg etrasimoda u obliku etrasimodarginina.
- Druge pomoćne tvari su:

Jezgra tablete

Magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460i), natrijev škroboglikolat (vrsta A)

Ovojnica tablete

Boja Brilliant blue FCF aluminium lake (E133), boja Indigo carmine aluminium lake (E132), boja Tartrazine aluminium lake (E102), makrogol 4000 (E1521), poli (vinilni alkohol) (E1203), talk (E553b) i titanijev dioksid (E171)

Kako Velsipity izgleda i sadržaj pakiranja

Velsipity 2 mg je zelena, okrugla, filmom obložena tableta promjera približno 6 mm, s utisnutom oznakom „ETR“ na jednoj strani i „2“ na drugoj strani.

Veličine pakiranja:

- Bočica s 30 filmom obloženih tableta
- Blisteri s 28 filmom obloženih tableta
- Blisteri s 98 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
Пфайзер Люксембург САРЛ,
Клон България
Тел.: +359 2 970 4333
Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785800

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.