

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Velsipity 2 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg etraszimodnak megfelelő etraszimod-arginint tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

0,0156 mg tartrazin színezőanyagot (E102) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Zöld, kerek, körülbelül 6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalon „ETR”, másik oldalon „2” mélynyomással.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Velsipity olyan 16 éves és idősebb, közepes vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában (CU) szenvedő betegek kezelésére javallt, akik a hagyományos terápiák vagy a biológiai gyógyszerek esetén nem mutattak megfelelő választ, akik esetében ezek idővel hatástalanná váltak, illetve akik intoleránsak voltak rájuk.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a colitis ulcerosa kezelésében tapasztalt orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

#### Adagolás

Az ajánlott dózis naponta egyszer 2 mg etraszimod.

#### *Kihagyott dózis*

Ha elfelejtenek bevenni egy dózist, az előírt dózist kell bevenni a következő tervezett időpontban; a következő dózist nem szabad megduplázni.

#### *Dózismegszakítás*

Ha a kezelés megszakítása 7 vagy több egymást követő napon át tart, a kezelés folytatása az első 3 dózis erejéig étkezés mellett ajánlott.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

65 év feletti betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Az etraszimod elővigyázatossággal alkalmazandó 65 évesnél idősebb betegeknél, mivel korlátozott adat áll rendelkezésre, és lehetséges a nemkívánatos hatások magasabb kockázata ebben a betegcsoportban.

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodással élő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodással élő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Az etraszimod ellenjavallt súlyos májkárosodással élő betegeknél (lásd 4.3 pont és 5.2 pont).

### *Gyermekek és serdülők*

Az etraszimod biztonságosságát és hatásosságát 16 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Tekintettel a 16 éven felüli serdülőkre vonatkozó korlátozott adatokra, az etraszimod óvatosan alkalmazandó, különösen 40 kg alatti testtömeg esetén az expozíció lehetséges növekedése miatt (lásd 5.2 pont).

## Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az etraszimodot az első 3 napon ajánlott étkezés közben bevenni a kezelés megkezdésével összefüggésben álló esetleges szívfrekvenciát csökkentő átmeneti hatás mérséklése érdekében (lásd 4.4 pont). Az etraszimod ezután étellel vagy anélkül is bevehető (lásd 5.2 pont).

A tablettákat egészben kell bevenni vízzel, nem szabad részekre osztani, összetörni vagy összerágni, mert az ilyen bevételi módokat nem vizsgálták a klinikai vizsgálatokban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Immunhiányos állapot (lásd 4.4 pont).
- Azon betegek, akiknél az elmúlt 6 hónapban myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, stroke, tranzienis ischaemiás roham (TIA), hospitalizációt igénylő dekompenzált szívelégtelenség vagy a New York Heart Association (NYHA) szerinti III./IV. osztály besorolású szívelégtelenség fordult elő.
- Azon betegek, akik korábbi vagy jelenlegi anamnézisében Mobitz-féle II. típusú másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk, sick sinus szindróma vagy sinoatrialis blokk szerepel, kivéve ha a beteg működő pacemakerrel rendelkezik.
- Súlyos aktív fertőzések, aktív krónikus fertőzések, mint például hepatitis vagy tuberculosis (lásd 4.4 pont).
- Aktív rosszindulatú megbetegedések.
- Súlyos májkárosodás
- Terhesség alatt és azon fogamzóképes nők esetén, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást (lásd 4.4 és 4.6 pont).

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Bradyarrhythmia és atrioventricularis ingerületvezetési zavarok

###### *Az etraszimoddal történő kezelés megkezdése*

Az etraszimoddal történő kezelés megkezdése előtt minden betegnél elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni a már fennálló, szívvel kapcsolatos rendellenességek felmérése céljából. Bizonyos, már fennálló állapotokkal élő betegeknél az első dózis alkalmazásának monitorozása ajánlott (lásd alább). A kezelés 7 egymást követő napig vagy annál hosszabb ideig tartó megszakítása utáni újratekintés esetén az első értékelés eredményeitől, a beteg jellemzőinek változásától és a megszakítás időtartamától függően megfontolandó a kiindulási EKG és/vagy a monitorozás megismétlése.

Az etraszimod-kezelés megkezdése a szívfrekvencia átmeneti csökkenését és késleltetett AV ingerületvezetést eredményezhet (lásd 4.8 és 5.1 pont).

Óvatosan kell eljárni, ha az etraszimodot béta-blokkoló-kezelésben részesülő betegeknél kezdik alkalmazni a szívfrekvencia csökkentésére gyakorolt lehetséges additív hatás miatt. Hasonlóan óvatosság ajánlott, ha a betegek kalciumcsatorna-blokkolókat, a QT-szakasz megnyúlását eredményező gyógyszereket, I.a és III. osztályú antiarrhythmias gyógyszereket kapnak (lásd 4.5 pont), mivel ezen készítmények etraszimoddal történő együttes alkalmazása additív hatásokhoz vezethet.

Az etraszimod-kezelés megkezdése előtti nyugalmi szívfrekvenciától függően a béta-blokkoló-kezelés átmeneti megszakítására lehet szükség az etraszimod-kezelés megkezdése előtt (lásd még az alábbi részben és a 4.5 pontot).

Ha szükségesnek ítélik a kezelés megszakítását, a béta-blokkoló-kezelés a kiindulási szívfrekvencia elérésének idejétől függően újratekinthető. Az etraszimod stabil dózisát kapó betegeknél elkezdhető a béta-blokkoló-kezelés.

*Az etraszimod alkalmazásának megkezdése előtt kardiológus tanácsát kell kérni az általános előny-kockázat profil és a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében az alábbi állapotokkal élő betegek esetén:*

- A QT-szakasz jelentős megnyúlása ( $QTcF \geq 450$  ms férfiaknál,  $\geq 470$  ms nőknél).
- I.a vagy III. osztályú antiarrhythmias gyógyszerekkel történő kezelést igénylő arrhythmia.
- Instabil ischaemiás szívbetegség, az anamnézisben előforduló szívmegeállás, (a kezelés megkezdése előtt több mint 6 hónappal jelentkező) cerebrovascularis betegség vagy kontrollálatlan hypertonia.
- Anamnézisben szereplő tünetes bradycardia, visszatérő kardiogén syncope vagy súlyos, kezeletlen alvási apnoe.

*Az első dózis alkalmazásának monitorozása bizonyos, már fennálló szívproblémákkal élő betegeknél*  
A szívfrekvencia átmeneti csökkenésének – az etraszimod alkalmazásának megkezdésekor jelentkező – kockázata miatt az első dózis beadása után a tünetes bradycardia jeleinek és tüneteinek 4 órán át tartó monitorozása ajánlott olyan betegeknél, akiknél a nyugalmi szívfrekvencia  $< 50$ /perc, akiknél másodfokú (Mobitz-féle I. típusú) AV blokk mutatható ki, illetve az anamnézisükben myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség szerepel (lásd 4.3 pont).

A betegeket ebben a 4 órás időszakban óránkénti szívfrekvencia- és vérnyomásméréssel kell monitorozni. A 4 órás időszak előtt és végén ajánlott EKG-mérést végezni.

A beteg további monitorozása ajánlott, ha a 4 órás időszak elteltével:

- A szívfrekvencia  $< 45$ /perc.
- A szívfrekvencia a legalacsonyabb értéken van az adagolás óta, ami arra utal, hogy a szívfrekvencia maximális mértékű csökkenése még nem feltétlenül következett be.
- Az EKG újonnan kialakult másodfokú vagy súlyosabb AV blokk meglétét bizonyítja.
- A QTc-intervallum  $\geq 500$  ms.

Ezekben az esetekben megfelelő kezelésbe kell kezdeni, és a monitorozást a tünetek/jelenségek megszűnéséig/helyreállításáig folytatni kell. Ha orvosi kezelésre van szükség, a monitorozást egész éjjel folytatni kell, és az etraszimod második dózisa után meg kell ismételni a 4 órás monitorozási időszakot.

## Fertőzések

### *Fertőzések kockázata*

Az etraszimod a perifériás vér lymphocytaszámának csökkenését okozza; a csökkenés mértéke a kiindulási értékektől számítva az 52. hétre átlagosan 43–55% közötti, és a lymphocyták nyirokszövetekben történő reverzibilis felhalmozódása eredményezi (lásd 5.1 pont). Az etraszimod ezáltal növelheti a fertőzésekre való fogékonyságot (lásd 4.8 pont).

A kezelés megkezdése előtt friss teljes vérképet kell készíteni, amely tartalmazza a lymphocytaszámot is (azaz az elmúlt 6 hónapon belül vagy a korábbi CU-terápia abbahagyása után kellett készülnie).

A teljes vérkép időszakos meghatározása a kezelés alatt is ajánlott. Ha az abszolút lymphocytaszám bizonyítottan  $< 0,2 \times 10^9/l$ , az etraszimod-kezelést meg kell szakítani, amíg a szint el nem éri a  $> 0,5 \times 10^9/l$  értéket; ekkor megfontolható az etraszimod-kezelés újrakezdése (lásd 4.2 pont).

Az etraszimod-kezelés megkezdését bármilyen aktív fertőzésben szenvedő betegnél el kell halasztani a fertőzés megszűnéséig (lásd 4.3 pont).

A betegeket utasítani kell, hogy a fertőzések tüneteit haladéktalanul jelentsék kezelőorvosuknak. Azon betegeknél, akiknél a kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek, hatékony diagnosztikai és terápiás stratégiákat kell alkalmazni.

Ha a betegnél súlyos fertőzés alakul ki, meg kell fontolni az etraszimod alkalmazásának megszakítását.

Mivel a reziduális farmakodinámiás hatások, például a perifériás lymphocytaszámot csökkentő hatások az etraszimod alkalmazásának abbahagyása után akár 2 hétig is fennmaradhatnak, a fertőzések monitorozását ebben az időszakban is folytatni kell (lásd 5.1 pont).

### *Progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML)*

A PML a John Cunningham-vírus (JCV) által okozott, agyat érintő oportunista vírusfertőzés, amely jellemzően immunkompromittált betegeknél fordul elő, és amely halálhoz vagy súlyos fogyatékossághoz vezethet. A PML-hez kapcsolódó jellemző tünetek sokfélék, napok vagy hetek alatt alakulnak ki és magukban foglalják a test egyik oldalán jelentkező progresszív gyengeséget vagy a végtagok esetlenségét, látászavart, valamint a gondolkodásban, memóriában és tájékozódásban beálló változásokat, amik zavartsághoz és személyiségváltozáshoz vezetnek.

Szfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor-modulátorokkal kezelt sclerosis multiplexes betegeknél beszámoltak PML-ről, és ezt összefüggésbe lehetett hozni bizonyos kockázati tényezőkkel (pl. immunkompromittált betegek, immunszuppresszánsokkal végzett politerápia). Az orvosoknak figyelniük kell azon klinikai tünetekre vagy megmagyarázhatatlan neurológiai jelekre, amelyek PML-re utalhatnak. PML gyanúja esetén az etraszimoddal történő kezelést fel kell függeszteni, amíg megfelelő diagnosztikai kiértékeléssel ki nem zárják a PML lehetőségét.

Ha igazolják a PML-t, az etraszimoddal történő kezelést abba kell hagyni.

### *Antineoplasztikus, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiákkal végzett korábbi és egyidejű kezelés*

A klinikai vizsgálatokban az etraszimodot kapó betegek nem részesülhettek egyidejűleg a CU kezelésére alkalmazott antineoplasztikus, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiában. A klinikai vizsgálatok során a kortikoszteroidok egyidejű

alkalmazása megengedett volt, azonban az etraszimod és a kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásával kapcsolatos hosszú távú adatok korlátozottan állnak rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Az antineoplasztikus, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápia (beleértve a kortikoszteroidokat is) együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni az ilyen terápia során fennálló additív immunrendszeri hatások kockázata miatt (lásd 4.5 pont).

Immunszuppresszív terápiairól etraszimodra történő váltás esetén figyelembe kell venni a hatások időtartamát és a hatásmechanizmust a nem kívánt additív immunrendszeri hatások elkerülése érdekében. Megfelelő kimosási időszak alkalmazására lehet szükség.

#### *Védőoltások*

Az etraszimodot szedő betegeknek beadott védőoltások biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Lehetséges, hogy a védőoltások kevésbé hatásosak, ha az etraszimod-kezelés alatt adják be őket. Ha élő attenuált kórokozót tartalmazó védőoltással történő immunizálásra van szükség, azt legalább 4 héttel az etraszimod-kezelés megkezdése előtt be kell adni. Az élő attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások alkalmazása etraszimod-kezelés alatt és az azt követő legalább 2 hétben kerülendő (lásd 5.1 pont).

Az etraszimod-kezelés megkezdése előtt ajánlott a védőoltások aktuális immunizálási irányelvekkel összhangban történő frissítése.

#### Májkárosodás

Az etraszimodot kapó betegeknél előfordulhat az aminoszterázok szintjének emelkedése (lásd 4.8 pont). Az etraszimod-kezelés megkezdése előtt rendelkezésre kell állnia a közelmúltban (azaz 6 hónapon belül) mért transzamináz- és bilirubinszinteknek.

Klinikai tünetek hiányában a májtranszamináz- és bilirubinszinteket a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd ezt követően is rendszeresen ellenőrizni kell.

Azon betegeknél, akiknél májműködési zavarra utaló tünetek (például megmagyarázhatatlan hányinger, hányás, hasi fájdalom, kimerültség, anorexia vagy sárgaság és/vagy sötét vizelet) jelentkeznek, ellenőrizni kell a májenzimek szintjét. Ha igazolódik a jelentős májkárosodás (például a glutamát-piruvát-transzamináz [GPT] meghaladja a normálérték felső határának [ULN] 3-szorosát, és az összbilirubin meghaladja az ULN 2-szeresét), az etraszimod alkalmazását abba kell hagyni.

A kezelést annak függvényében lehet folytatni, hogy megállapítható-e a májkárosodás háttérében álló egyéb ok, valamint attól, hogy a beteg esetében az etraszimod-kezelés folytatásának előnyei mennyire haladják meg a májkárosodás kiújulásának kockázatával. Bár nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a már meglévő májbetegséggel élő betegeknél az etraszimod szedése esetén az emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmények kialakulásának magasabb kockázata állna fenn, az anamnézisben szereplő jelentős májbetegség esetén óvatossággal kell eljárni.

#### Emelkedett vérnyomás

A klinikai vizsgálatok során az etraszimoddal kezelt betegek esetén gyakrabban számoltak be hypertoniáról, mint a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A vérnyomást az etraszimoddal történő kezelés alatt monitorozni, és megfelelően kezelni kell.

## Fogamzóképes nők

Állatkísérletek alapján az etraszimod foetalis károsodást okozhat (lásd 4.6 és 5.3 pont). A magzatot érintő kockázatok miatt az etraszimod ellenjavallt terhesség alatt és azon fogamzóképes nők esetén, akik nem alkalmaznak hatásos fogamzásgátlást (lásd 4.3 és 4.6 pont). A kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőt tájékoztatni kell a magzatot érintő kockázatokról, negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, valamint a kezelés ideje alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

## Maculaoedema

Az SIP-receptor-modulátorokat, beleértve az etraszimodot is, összefüggésbe hozták a maculaoedema fokozott kockázatával (lásd 4.8 pont). A szemfenék, beleértve a macula szemészeti vizsgálata bármely betegnél ajánlott a kezelés megkezdésének környékén, illetve bármikor elvégezhető, ha az etraszimod szedése alatt változást észlel a látásában.

Azon betegeknél, akik anamnézisében diabetes mellitus, uveitis vagy alapbetegségként/egyidejűleg fennálló retinabetegség szerepel, az etraszimod-kezelés alatt fokozott a maculaoedema kockázata (lásd 4.8 pont). Az etraszimoddal történő kezelés megkezdése környékén ajánlott az anamnézisben diabetes mellitusszal, uveitisszel vagy retinabetegséggel rendelkező betegek szemészeti vizsgálata, és a kezelés ideje alatt az utánkövetési vizsgálata.

Azon betegeket, akiknél maculaoedema vizuális tünetei jelentkeznek, ki kell vizsgálni, és amennyiben az állapot megerősítést nyer, az etraszimod-kezelést abba kell hagyni. Annak eldöntésekor, hogy a kezelés abbahagyása után újratekinthető-e az etraszimod alkalmazása, figyelembe kell venni az adott betegre vonatkozó lehetséges előnyöket és kockázatokat.

## Rosszindulatú megbetegedések

SIP-receptor-modulátorokkal kezelt betegeknél rosszindulatú megbetegedésekről (beleértve a bőr rosszindulatú daganatait) számoltak be. Gyanús bőrelváltozás esetén azt azonnal ki kell vizsgálni.

Mivel fennáll a rosszindulatú bőrelváltozások potenciális kockázata, az etraszimoddal kezelt betegeket figyelmeztetni kell a napfény elleni védelem fontosságára. Ezen betegek nem részesülhetnek egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiában vagy PUVA-fotokemoterápiában.

## Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Az SIP-receptor-modulátorokat kapó betegeknél a PRES ritka eseteiről számoltak be. Amennyiben az etraszimoddal kezelt betegeknél neurológiai vagy pszichiátriai tünetek/jelek (pl. kognitív deficit, viselkedésbeli változások, corticalis látászavarok vagy bármilyen más neurológiai corticalis tünetek/jelek), az intracranialis nyomás növekedésére utaló bármilyen tünet/jel vagy felgyorsult neurológiai hanyatlás jelentkezik, a kezelőorvosnak azonnal teljeskörű fizikális és neurológiai kivizsgálást kell elrendelnie, és fontolóra kell vennie az MRI-vizsgálatot is. A PRES tünetei általában reverzibilisek, de ischaemiás stroke-hoz vagy cerebralis haemorrhagiához vezethetnek. A késedelmes diagnózis és kezelés maradandó neurológiai következményekkel járhat. A PRES gyanúja esetén az etraszimod-kezelést abba kell hagyni.

## Gyógyszerkölcsonhatások, CYP2C9-polimorfizmus

A fokozott etraszimod-expozíció kockázata miatt az etraszimod nem alkalmazható olyan gyógyszerrel vagy gyógyszer-kombinációval együttesen, ami a következő CYP-enzimek közül kettőnek vagy többnek közepesen erős vagy erős inhibitora: CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 (lásd 4.5 pont).

A csökkent etraszimod-expozíció kockázata miatt az etraszimod együttes alkalmazása nem javasolt olyan gyógyszerrel vagy gyógyszer-kombinációval, ami a következő CYP-enzimek közül kettőnek vagy többnek közepesen erős vagy erős induktora: CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 (lásd 4.5 pont).

A fokozott etraszimod-expozíció kockázata miatt az etraszimod alkalmazása nem javasolt olyan betegeknek, akikről ismert vagy feltételezett, hogy gyenge CYP2C9-metabolizálók (a népesség < 5%-a), és akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek a CYP2C8 és/vagy CYP3A4 közepesen erős vagy erős inhibitorai (lásd 4.5 pont).

#### Légzőrendszeri hatások

Az S1P-receptor-modulátorokkal, beleértve az etraszimoddal kezelt betegeknek az abszolút erőltetett kilégzési másodperctérfogat ( $FEV_1$ ) és a forszírozott vitálkapacitás (FVC) csökkenését figyelték meg. Az etraszimodot súlyos légzőrendszeri betegségben (pl. tüdőfibrosis, asztma és krónikus obstruktív tüdőbetegség) szenvedő betegeknek óvatosan kell alkalmazni.

#### Segédanyagok

##### *Tartrazin*

Ez a gyógyszer tartrazint (E102) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

##### *Nátriumtartalom*

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### A CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 inhibitorainak etraszimodra gyakorolt hatása

Az etraszimod és az egyensúlyi állapotú flukonazol (közepesen erős CYP2C9- és CYP3A4-inhibitor) együttes alkalmazása 84%-kal növelte az etraszimod-expozíciót (AUC). Az etraszimod együttes alkalmazása olyan gyógyszerrel vagy gyógyszer-kombinációval, ami a következő CYP-enzimek közül kettőnek vagy többnek közepesen erős vagy erős inhibitora: CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 (pl. flukonazol) növeli az etraszimod-expozíciót és nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### A CYP2C8-, CYP2C9- és CYP3A4-induktorok etraszimodra gyakorolt hatása

Az etraszimod és rifampicin (erős CYP3A4-, közepesen erős CYP2C8- és CYP2C9-induktor) együttes alkalmazása 49%-kal csökkentette az etraszimod-expozíciót (AUC). Az etraszimod együttes alkalmazása olyan gyógyszerrel vagy gyógyszerkombinációval, ami a következő CYP-enzimek közül kettőnek vagy többnek közepesen erős vagy erős induktora: CYP2C8, CYP2C9 és CYP3A4 (pl. rifampicin, enzalutamid) csökkenti az etraszimod-expozíciót és nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### A CYP2C9-polimorfizmus hatása

Az etraszimod-expozíció lehetséges emelkedése miatt az etraszimod alkalmazása nem javasolt olyan betegeknek, akikről ismert vagy feltételezett, hogy gyenge CYP2C9-metabolizálók (a népesség < 5%-a), és akik olyan gyógyszereket szednek egyidejűleg, amelyek a CYP2C8 és/vagy CYP3A4 közepesen erős vagy erős inhibitorai (lásd 4.4 pont).

#### Béta-blokkolók és kalciumcsatorna-blokkolók

A béta-blokkolóval történő kezelés stabil etraszimod-kezelés melletti megkezdését nem vizsgálták.

Az etraszimod és a kalciumcsatorna-blokkolók együttes alkalmazásának hatását nem vizsgálták.



Óvatosság ajánlott olyan betegek esetén, akik a szívfrekvenciát vagy az atrioventricularis ingerületvezetést csökkentő gyógyszereket kapnak a szívfrekvencia csökkentésére gyakorolt lehetséges additív hatás miatt (lásd 4.4 pont).

#### Antiarrhythmias gyógyszerek, QT-szakaszt megnyújtó gyógyszerek, a szívfrekvenciát potenciálisan csökkentő gyógyszerek

Az etraszimodot nem vizsgálták a QT-szakaszt megnyújtó gyógyszereket szedő betegeknél.

Az I.a osztályú (pl. kinidin, prokainamid) és a III. osztályú (pl. amiodaron, szotalol) antiarrhythmias gyógyszereket bradycardiás betegeknél Torsades de Pointes eseteivel hozták összefüggésbe. Ha az I.a vagy III. osztályú antiarrhythmias gyógyszereket szedő betegeknél etraszimod-kezelést fontolgatnak, kardiológus tanácsát kell kérni (lásd 4.4 pont).

A szívfrekvenciára gyakorolt lehetséges additív hatások miatt ha a QT-szakaszt megnyújtó gyógyszereket szedő betegeknél az etraszimod-kezelés megkezdését fontolgatják, kardiológus tanácsát kell kérni (lásd 4.4 pont).

#### Antineoplasztikus, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiai

Az etraszimodot nem vizsgálták antineoplasztikus, immunmoduláló vagy nem kortikoszteroid immunszuppresszív terápiaikkal együttesen alkalmazva. Az egyidejű alkalmazás során óvatosan kell eljárni, mivel az ilyen terápiai során és az alkalmazást követő hetekben fennáll az additív immunrendszeri hatások kockázata (lásd 4.4 pont).

#### Védőoltások

Lehetséges, hogy a védőoltások kevésbé hatásosak, ha az etraszimod-kezelés alatt vagy annak abbahagyása utáni 2 héten belül adják be azokat. Az élő attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazása fertőzésveszélyt hordozhat magában, ezért az etraszimod-kezelés alatt és az etraszimod-kezelés abbahagyását követő legalább 2 héten belül kerülendő (lásd 4.4 pont).

#### Oralis fogamzásgátlók

Egy 30 mikrogramm etinil-ösztadiolt és 150 mikrogramm levonorgesztrelt tartalmazó orális fogamzásgátló farmakokinetikájában és farmakodinámiájában nem észleltek klinikailag szignifikáns különbségeket az etraszimoddal történő együttes alkalmazás esetén. Az etraszimod etinil-ösztadiolt és levonorgesztrelt tartalmazó orális fogamzásgátlóval történő együttes alkalmazása körülbelül 24%-kal növeli az etinil-ösztadiol, illetve 32%-kal a levonorgesztrelt AUC-értékét.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

A Velsipity ellenjavallt azon fogamzóképes nők körében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást (lásd 4.3 pont). Ezért a kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nők esetén rendelkezésre kell állnia negatív terhesség-eredménynek, és tanácsadást kell nyújtani a magzatot érintő súlyos kockázatokról. Mivel a kezelés abbahagyása után az etraszimod szervezetből történő kiürüléséhez idő kell, a magzatot érintő potenciális kockázat még fennállhat egy ideig, ezért a fogamzóképes nőknek az etraszimod-kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.4 pont).

A konkrét intézkedéseket az Egészségügyi szakembereknek szóló ellenőrzőlista is tartalmazza. Ezeket az intézkedéseket az etraszimod női betegeknek történő felírása előtt és a kezelés ideje alatt kell végrehajtani.

### Terhesség

Korlátozottan állnak rendelkezésre adatok az etraszimod terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan. Az állatokkal végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Másik szfingozin-1-foszfát-receptor-modulátorral szerzett klinikai tapasztalatok alapján a terhesség alatt történő alkalmazás esetén a súlyos veleszületett rendellenességek kockázata 2-szer nagyobb, mint az általános populációban megfigyelt arány. Emberekkel végzett vizsgálat alapján az etraszimod fejlődési rendellenességet okozhat, ha a terhesség első trimeszterében alkalmazzák. Az etraszimoddal kapcsolatban rendelkezésre álló korlátozott humán adatok a kóros terhességi kimenetel fokozott kockázatára is utalnak. Következésképpen a Velsipity ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Az etraszimod alkalmazását legalább 14 nappal a tervezett teherbe esés előtt abba kell hagyni (lásd 4.4 pont). Ha egy nő a kezelés alatt teherbe esik, az etraszimod-kezelést azonnal abba kell hagyni. Orvosi tanácsadást kell nyújtani a magzatot érintő, kezeléshez köthető káros hatások kockázatairól, és utánkövetési vizsgálatokat kell végezni.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az etraszimod kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Egy szoptató patkányokkal végzett vizsgálat eredményei alapján az etraszimod kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az etraszimod alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt.

### Termékenység

Az etraszimod emberi termékenységre gyakorolt hatását nem értékelték. Állatkísérletekben nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az etraszimod nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Azon betegeknek azonban, akik az etraszimod bevétele után szédülést tapasztalnak, tartózkodniuk kell a gépjárművezetéstől vagy a gépek kezelésétől, amíg a szédülés el nem múlik (lásd 4.8 pont).

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatások a lymphopenia (11%) és a fejfájás (7%).

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az etraszimoddal kezelt betegek esetén megfigyelt mellékhatások szervrendszer és gyakorisági kategória szerinti felsorolása az alábbiakban látható. Az egyes szervrendszeri és gyakorisági csoportokban a mellékhatások felsorolása a súlyosság szerint csökkenő sorrendben történik.

A gyakoriságokat a következők szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ).

## 1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		húgyúti fertőzések <sup>a</sup> , alsó légúti fertőzés <sup>b</sup>	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	lymphopenia <sup>c</sup>	neutropenia	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hypercholesterinaemia <sup>d</sup>	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás, szédülés	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		látáskárosodás	maculaoedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		bradycardia <sup>e</sup>	atrioventricularis blokk <sup>f</sup>
Érbetegségek és tünetek		hypertensio	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		májenzim emelkedett szintje	

<sup>a</sup> A húgyúti fertőzés magában foglalja a húgyúti fertőzést és a cystitist.

<sup>b</sup> Az alsó légúti fertőzés magába foglalja a bronchitist és a pneumóniát

<sup>c</sup> A lymphopenia magában foglalja a lymphopeniát, a csökkent lymphocytaszámot és a lymphocyták csökkent százalékos arányát.

<sup>d</sup> A hypercholesterinaemia magában foglalja a hypercholesterinaemiát és a vér koleszterinszintjének emelkedését.

<sup>e</sup> A bradycardia magában foglalja a bradycardiát és a sinus bradycardiát. Lásd alább: „Kiválasztott mellékhatások leírása”.

<sup>f</sup> Az atrioventricularis blokk magában foglalja az első- és másodfokú Mobitz-féle I. típusú AV blokkot. Lásd alább: „Kiválasztott mellékhatások leírása”.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Bradycardia*

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során az etraszimoddal kezelt betegek 1,5%-ánál jelentettek bradycardiát nemkívánatos hatásként a kezelés megkezdésének napján. A 2. napon az etraszimoddal kezelt betegek 0,4%-ánál jelentettek bradycardiát nemkívánatos hatásként. Gyakrabban észleltek bradycardiát EKG-monitorozáskor (lásd 5.1 pont).

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során a kezelés megkezdésének napján az etraszimoddal kezelt betegek 0,6%-ánál jelentettek első- vagy másodfokú Mobitz-féle I. típusú AV blokkot nemkívánatos hatásként. Az AV blokk esetei többnyire átmenetiek és tünetmentesek voltak. Gyakrabban észleltek PR-szakasz-megnyúlást EKG-monitorozáskor (lásd 5.1 pont).

#### *Fertőzések*

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatokban az etraszimoddal kezelt betegeknél a fertőzések összesített aránya és a súlyos fertőzések aránya hasonló volt, mint a placebót kapó betegeknél (18,8% vs. 17,7%, illetve 0,6% vs. 1,9%). Az etraszimod növelte a húgyúti fertőzések és az alsó légúti fertőzések kockázatát (lásd 1. táblázat).

#### *A vér lymphocyta- és neutrofilszámának csökkenése*

Az etraszimod részlegesen és reverzibilisen gátolja a lymphocyták nyirokszervekből való kilépési képességét, ezáltal csökkentve a perifériás vérben lévő lymphocyták számát (lásd 5.1 pont). Az ELEVATE UC 52 és az ELEVATE UC 12 vizsgálatok során 3,5% volt azon etraszimoddal kezelt

betegek aránya, akiknél  $0,2 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot mértek. Ezek az események nem vezettek a kezelés abbahagyásához. Az etraszimod a neutrofilok számának reverzibilis csökkenését okozta; az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során 0,2% volt azon etraszimoddal kezelt betegek aránya, akiknél  $0,5 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb lymphocytaszámot mértek. Ezek az események nem vezettek a kezelés leállításához.

#### *Emelkedett májenzimszintek*

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során az etraszimoddal kezelt betegek 0,9%-ánál fordult elő a GPT ULN 5-szörösére, illetve 4,0%-ánál a 3-szorosára vagy annál magasabb szintre történő emelkedése.

Az ULN 3-szorosát meghaladó GPT-értékkel rendelkező betegek többsége (75%-a) folytatta az etraszimod-kezelést, és az értékek a kezelés során visszatértek az ULN 3-szorosánál alacsonyabb értékre.

Az etraszimoddal kezelt betegeknél összességében 0,4% volt a májenzimszintek emelkedése miatti kezelésmegszakítás aránya.

A májenzimek emelkedett szintje magában foglalja a gamma-glutamil-transzferáz emelkedett szintjét, a glutamát-piruvát-transzamináz emelkedett szintjét, a glutamát-oxálacetát-transzamináz emelkedett szintjét, a májenzimek emelkedett szintjét, a kóros májfunkciót, a májbetegséget, a kóros májfunkciós vizsgálatokat és a transzaminázok emelkedett szintjét (lásd 1. táblázat).

#### *Emelkedett vérnyomás*

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során az etraszimoddal kezelt betegeknél a szisztolés vérnyomás átlagosan körülbelül 1-4 Hgmm-rel, a diasztolés vérnyomás pedig körülbelül 1-2 Hgmm-rel emelkedett. Az emelkedést először a kezelés első 2 hete után észlelték, a kezelés során pedig a vérnyomás-emelkedés meghatározott átlagos tartományán belül maradt. Az etraszimoddal kezelt betegek 2,1%-ánál jelentettek mellékhatásként hipertenziót. Az összes esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt.

#### *Maculaoedema*

Az ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12 vizsgálatok során az etraszimoddal kezelt betegek 0,4%-ánál jelentettek maculaoedemát.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Azon betegeknél, akik túlادagolták az etraszimodot, monitorozni kell a bradycardia jeleit és tüneteit, ami éjszakai monitorozást is magában foglalhat. Rendszeresen szívfrekvencia-, vérnyomás- és EKG-mérést kell végezni. Az etraszimodnak nincs elérhető specifikus antidotuma. Az etraszimod által indukált szívfrekvencia-csökkenés parenteralis atropinnal visszafordítható.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, szelektív immunszuppresszánsok, ATC kód: L04AE05

## Hatásmechanizmus

Az etraszimod egy szfingozin-1-foszfát- (S1P-) receptor-modulátor, amely az 1-es, 4-es és 5-ös S1P-receptorokhoz (S1P<sub>1,4,5</sub>) kötődik, és kiegyensúlyozott G-protein- és béta-arresztin-agonistaként hat az S1P<sub>1</sub>-en. Az etraszimodnak minimális aktivitása van az S1P<sub>3</sub>-receptoron, és nem aktív az S1P<sub>2</sub>-receptoron. Az etraszimod részlegesen és reverzibilisen gátolja a lymphocyták nyirokszervekből való kilépési képességét, ezáltal csökkentve a perifériás vérben lévő lymphocyták számát, így csökkentve a szöveti aktivált lymphocyták számát.

Az etraszimod azon hatásmechanizmusa, amely révén terápiás hatást fejt ki a CU-ra, nem ismert, de magában foglalhatja a lymphocyták gyulladáshelyekre történő migrációjának csökkentését. A perifériás keringésben lévő lymphocyták számának etraszimod általi csökkentése differenciáltan hat a leukocytá-populációkra; az adaptív immunválaszban részt vevő sejtek száma nagyobb mértékben csökken – ezekről pedig ismert, hogy részt vesznek a CU patológiai folyamataiban. Az etraszimod minimális hatással van a veleszületett immunválaszban részt vevő sejtekre, amelyek az immunfelügyeletben játszanak szerepet.

## Farmakodinámiás hatások

### *Szívfrekvencia és szívritmus*

Az etraszimod a kezelés megkezdésekor a szívfrekvencia átmeneti csökkenését okozhatja és AV ingerületvezetési zavarokat eredményezhet (lásd 4.4 és 4.8 pont). Az 1. napon az ELEVATE UC 52 és az ELEVATE UC 12 vizsgálatok colitis ulcerosás betegeinek 33%-ánál észleltek bradycardiát (a szívfrekvencia legalacsonyabb értéke <60 /perc az első 4 órában), és 2,5%-uknál súlyos bradycardiát (a szívfrekvencia legalacsonyabb értéke <50 /perc). Egy betegnél sem csökkent a szívfrekvencia 40 /perc alá az első dózis után. A szívfrekvencia legnagyobb átlagos csökkenését a beadás utáni 2. vagy 3. órában figyelték meg. Az 1. napon a PR-intervallum etraszimod beadása előtti és a beadás utáni 4. óra közötti átlagos változása 5,5 ms (SD 18,84 ms) volt. EKG-vizsgálatnál 200 ms-nál nagyobb PR-szakasz-megnyúlást jelentettek a betegek 5,1%-ánál, és nagyobb fokú PR-szakasz-megnyúlást (>230 ms) a betegek 1,8%-ánál.

### *A vér lymphocytá- és neutrofilszámának csökkenése*

A kontrollos klinikai vizsgálatokban az átlagos lymphocytaszám a 2. hétre a kiindulási érték kb. 50%-ára csökkent (körülbelül  $0,9 \times 10^9/l$ -es átlagos lymphocytaszámra), ami összhangban áll a hatásmechanizmussal; ez a csökkent lymphocytaszám fennmaradt az etraszimoddal történő napi egyszeri kezelés ideje alatt. A etraszimod kontrollos klinikai vizsgálataiban neutrofilszám-csökkenést figyeltek meg. Az átlagos neutrofilszám általában a normál tartományon belül maradt a kezelés során. A csökkent neutrofilszám fennmaradt a kezelés alatt, és reverzibilis volt a kezelés felfüggesztésével.

A perifériás vér B-sejtjei [CD19<sup>+</sup>] és T-sejtjei [CD3<sup>+</sup>], a T-helper [CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>] és citotoxikus T-[CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>] sejtek alcsoportjainak száma mind csökkent, míg a természetes ölüsejtek és a monocyták száma nem. A T-helper sejtek érzékenyebbek voltak az etraszimod hatásaival szemben, mint a citotoxikus T-sejtek.

A perifériás vér abszolút lymphocytaszámait a kezelés abbahagyását követően a betegek 90%-ánál 1-2 héten belül visszatértek a normál tartományba egy populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás modell alapján.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az etraszimod hatásosságát 2 randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (ELEVATE UC 52 és ELEVATE UC 12) értékelték 16–80 éves, közepes vagy súlyos fokú, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek körében.

Mindkét vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik nem mutattak megfelelő választ, az idővel hatástalanná vált, illetve intoleránsak voltak a következő kezelési lehetőségek közül egy vagy több

esetén: orális aminoszalicilátok, kortikoszteroidok, tiopurinok, Janus-kináz- (JAK-) inhibitorok vagy biológiai gyógyszerek (pl. TNF-blokkoló, anti-integrin, anti-IL12/23). A bevont betegeknek a CU-s elváltozás kiterjedése endoszkópiával és szövettani vizsgálattal igazoltan  $\geq 10$  cm-es volt az anális peremtől mérve. A vizsgálatba izolált proctitisben szenvedő betegek is bevonhatók voltak, feltéve hogy megfeleltek az összes többi beválasztási kritériumnak.

A bevont betegek módosított Mayo-pontszáma (mMS) 4 és 9 között volt, az endoszkópos (ES)  $\geq 2$ , a rectalis vérzés (RB) alpontszám pedig  $\geq 1$  volt. Az elsődleges értékelés az 5–9 közötti mMS-sel rendelkező populáción alapult. A két vizsgálatba bevont betegek átlagéletkora 40 év volt, 3 (0,4%) 18 évnél fiatalabb és 45 (6%) 65 éves vagy annál idősebb beteggel; 57%-uk volt férfi, 82%-uk volt fehér bőrű és 13%-uk volt ázsiai.

A vizsgálatokban részt vevő betegek a következő egyidejűleg alkalmazott CU-kezelésekben részesülhettek: stabil napi dóziszú orális aminoszalicilátok és/vagy orális kortikoszteroidok ( $\leq 20$  mg prednizon,  $\leq 9$  mg budezonid vagy ezekkel egyenértékű szteroid). Az immunmodulátorokkal, biológiai gyógyszerekkel, rectalis 5-ASA készítményekkel vagy rectalis kortikoszteroidokkal történő egyidejű kezelést nem engedélyezték.

### *ELEVATE UC 52*

Az ELEVATE UC 52 ún. „treat-through” vizsgálat volt, és a vizsgálatba összesen 433 beteget randomizáltak 2:1 arányban az oralisan, naponta egyszer 2 mg etraszimod vagy placebo kezelési karra. A betegek a vizsgálat időtartama alatt végig a nekik kijelölt kezelést kapták.

Kiinduláskor a bevont betegek mMS-értékének mediánja 7 volt, a bevont betegek 8%-ánál állt fenn izolált proctitis. A betegek 30%-ánál állt fenn korábbi biológiaigógyszer-/JAK-inhibitor-expozíció; a betegek 14%-ánál állt fenn  $> 1$ -féle biológiaigógyszer-/JAK-inhibitor-expozíció és 11%-ánál állt fenn korábbi anti-integrin-expozíció. A kiinduláskor a betegek 77%-a orális aminoszalicilátokat, 31%-a pedig orális kortikoszteroidokat szedett.

A kiegészítő elsődleges végpontok a 12. héten és az 52. héten klinikai remissziót mutató betegek aránya volt, ahol a klinikai remisszió meghatározása: székletgyakoriság (SF) alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest), RB alpontszám = 0 és ES  $\leq 1$  (kivéve a törekenységet). A másodlagos végpontok közé tartozott az endoszkópos eredmények javulását, a tüneti remissziót, a mucosális gyógyulást, a klinikai választ, a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót és a tartós klinikai remissziót elérő betegek aránya. Az elsődleges elemzést a 12. héten és az 52. héten végezték el a közepes vagy súlyos fokú, aktív betegséggel élő (azaz 5–9 közötti mMS-pontszámmal rendelkező) résztvevők körében (lásd 2. táblázat).

A 433 randomizált beteg közül az etraszimod- és a placebocsoportban a betegek 91,7%-a, illetve 86,1%-a teljesítette a 12. hetet. A 12. héttől kezdődően azon betegek, akiknél nem mutatkozott javulás a kiindulási értékhez képest, vagy akiknél teljesültek a betegsúlyosbodási kritériumok, a vizsgáló döntése alapján abbahagyhatták a vizsgálatot, és a részvételt a nyílt, kiterjesztett vizsgálatban folytathatták. Ebben a „treat-through” vizsgálatban a betegek 55,7%-a teljesítette az 52. heti kezelést az etraszimod-, illetve 31,9%-a a placebocsoportban.

A placebót kapó betegekkel összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek jelentősen nagyobb aránya érte el a klinikai remissziót, az endoszkópos eredmények javulását, tüneti remissziót és mucosális gyógyulást a 12. hétre és az 52. hétre, illetve a kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót és tartós klinikai remissziót az 52. hétre (lásd 2. táblázat).

**2. táblázat: A hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a 12. héten és az 52. héten az ELEVATE UC 52 vizsgálatban**

	Placebo N = 135		Etraszimod (2 mg) N = 274		Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>12. heti végpontok</b>					
<b>Klinikai remisszió<sup>b</sup></b>	<b>10</b>	<b>7%</b>	<b>74</b>	<b>27%</b>	<b>20%</b> <b>(13% – 27%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	9/93	10%	60/194	31%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	1/42	2%	14/80	18%	
<b>Endoszkópos eredmények javulása<sup>c</sup></b>	<b>19</b>	<b>14%</b>	<b>96</b>	<b>35%</b>	<b>21%</b> <b>(13% – 29%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	17/93	18%	76/194	39%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/42	5%	20/80	25%	
<b>Tüneti remisszió<sup>d</sup></b>	<b>29</b>	<b>22%</b>	<b>126</b>	<b>46%</b>	<b>25%</b> <b>(15% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	22/93	24%	101/194	52%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	7/42	17%	25/80	31%	
<b>Mucosalis gyógyulás<sup>e</sup></b>	<b>6</b>	<b>4%</b>	<b>58</b>	<b>21%</b>	<b>17%</b> <b>(11% – 23%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	6/93	7%	47/194	24%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	0/42	0%	11/80	14%	
<b>Klinikai válasz<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>34%</b>	<b>171</b>	<b>62%</b>	<b>28%</b> <b>(19% – 38%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	35/93	38%	132/194	68%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	11/42	26%	39/80	49%	
<b>52. heti végpontok</b>					
<b>Klinikai remisszió<sup>b</sup></b>	<b>9</b>	<b>7%</b>	<b>88</b>	<b>32%</b>	<b>25%</b> <b>(18% – 32%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	7/93	8%	71/194	37%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/42	5%	17/80	21%	

	Placebo N = 135		Etraszimod (2 mg) N = 274		Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Endoszkópos eredmények javulása<sup>c</sup></b>	<b>14</b>	<b>10%</b>	<b>102</b>	<b>37%</b>	<b>27%</b> <b>(19% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	12/93	13%	78/194	40%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/42	5%	24/80	30%	
<b>Tüneti remisszió<sup>d</sup></b>	<b>25</b>	<b>19%</b>	<b>119</b>	<b>43%</b>	<b>25%</b> <b>(16% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	19/93	20%	97/194	50%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	6/42	14%	22/80	28%	
<b>Mucosalis gyógyulás<sup>e</sup></b>	<b>11</b>	<b>8%</b>	<b>73</b>	<b>27%</b>	<b>18%</b> <b>(11% – 25%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	10/93	11%	55/194	28%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	1/42	2%	18/80	23%	
<b>Klinikai válasz<sup>f</sup></b>	<b>31</b>	<b>23%</b>	<b>132</b>	<b>48%</b>	<b>25%</b> <b>(16% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	25/93	27%	103/194	53%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	6/42	14%	29/80	36%	
<b>Tartós klinikai remisszió<sup>g</sup></b>	<b>3</b>	<b>2%</b>	<b>49</b>	<b>18%</b>	<b>16%</b> <b>(11% – 21%)<sup>k</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/93	2%	41/194	21%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	1/42	2%	8/80	10%	
<b>Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió<sup>h</sup></b>	<b>9</b>	<b>7%</b>	<b>88</b>	<b>32%</b>	<b>25%</b> <b>(18% – 32%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	7/93	8%	71/194	37%	
Volt korábbi biológiai gyógyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/42	5%	17/80	21%	
<b>Kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió a kiinduláskor kortikoszteroidokkal kezelt betegek körében<sup>i</sup></b>	<b>3/40</b>	<b>8%</b>	<b>27/87</b>	<b>31%</b>	<b>23%</b> <b>(10% – 36%)<sup>l</sup></b>



	Placebo N = 135		Etraszimod (2 mg) N = 274		Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/26	8%	22/59	37%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	1/14	7%	5/28	18%	
<b>Kortikoszteroid-mentes tüneti remisszió<sup>j</sup></b>	25	19%	119	43%	<b>25% (16% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	19/93	20%	97/194	50%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	6/42	14%	22/80	28%	
<b>Kortikoszteroid-mentes javulás az endoszkópos eredményekben<sup>k</sup></b>	14	10%	101	37%	<b>26% (19% – 34%)<sup>l</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	12/93	13%	78/194	40%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/ JAK-inhibitor-expozíció	2/42	5%	23/80	29%	

<sup>a</sup> Kezelések közötti különbség (a korábbi biológiaigygyszer-/JAK-inhibitor-expozíció, a kiinduláskori kortikoszteroid-használat és a kiindulási mMS-csoport rétegzési tényezőkkel korrigálva).

<sup>b</sup> A klinikai remisszió meghatározása: SF alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest), RB alpontszám = 0 és ES  $\leq 1$  (kivéve a törekenységet).

<sup>c</sup> Az endoszkópos javulás meghatározása: ES  $\leq 1$  (kivéve a törekenységet).

<sup>d</sup> A tüneti remisszió meghatározása: SF alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest) és RB alpontszám = 0.

<sup>e</sup> A mucosalis gyógyulás meghatározása: ES  $\leq 1$  (kivéve a törekenységet) szövettani remisszióval (Geboes-index pontszáma  $< 2,0$ , ami azt jelzi, hogy az epithelialis kripták vagy a lamina propria nem tartalmaz neutrophileket, az eosinophilek száma nem emelkedett, és nincs kriptapuszulás, erózió, fekély vagy granulációs szövet).

<sup>f</sup> A klinikai válasz meghatározása: mMS  $\geq 2$  pontos és  $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiinduláshoz képest, valamint az RB alpontszám  $\geq 1$  pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy az abszolút RB alpontszám  $\leq 1$ .

<sup>g</sup> Akkor tekintették tartósnak a klinikai remissziót, ha az a 12. és az 52. héten is fennállt.

<sup>h</sup> A kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió meghatározása: klinikai remisszió az 52. héten anélkül, hogy az 52. hetet közvetlenül megelőző legalább 12 hét során kortikoszteroidot kapott volna a beteg.

<sup>i</sup> A kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót a kiinduláskor kortikoszteroiddal kezelt betegek körében úgy határozták meg, mint klinikai remisszió az 52. héten anélkül, hogy az 52. hetet közvetlenül megelőző legalább 12 hét során kortikoszteroidot kapott volna a kiinduláskor kortikoszteroiddal kezelt beteg.

<sup>j</sup> A kortikoszteroid-mentes tüneti remisszió meghatározása: SF alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest) és RB alpontszám = 0 az 52. hetet közvetlenül megelőző legalább 12 hét során.

<sup>k</sup> Az endoszkópos eredményekben elért kortikoszteroid-mentes javulás meghatározása: az ES  $\leq 1$  (kivéve a törekenységet) az 52. hetet közvetlenül megelőző legalább 12 hét során.

<sup>l</sup>  $p < 0,001$ .

#### A 4-es mMS-pontszámú betegek kiegészítő elemzése

A 4-es mMS-pontszámmal rendelkező betegek (beleértve ES  $\geq 2$  és RB alpontszám  $\geq 1$ ) hatásossági eredményei összhangban voltak az elsődleges elemzés eredményeivel.

### Izolált proctitis

A placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt, a kiinduláskor izolált proctitisben szenvedő betegek nagyobb aránya ért el klinikai remissziót a 12. hétre (46% vs. 29%) és az 52. hétre (42% vs. 14%).

### Korai tüneti javulás

A 2. hétre (első vizsgálati vizit) a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya ért el tüneti remissziót (16% vs. 11%). A 4. hétre a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya érte el a teljes tüneti remissziót (11% vs. 4%) (meghatározása: SF alpontszám = 0 és RB alpontszám = 0).

### Endoszkópos és szövettani értékelések

A mucosa endoszkóppal vizsgált megjelenésének normalizálódása (endoszkópos remisszió) meghatározás szerint: ES = 0. A placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya érte el az endoszkópos remissziót a 12. hétre (15% vs. 4%), az 52. hétre (26% vs. 6%), illetve a 12. és az 52. hétre (11% vs. 2%).

Az endoszkópos remissziót és a < 2,0 értékű Geboes-féle szövettani pontszámot (ami azt jelzi, hogy az epithelialis kripták vagy a lamina propria nem tartalmaz neutrophileket, az eosinophilek száma nem emelkedett, valamint nincs kriptapustulás, erózió, fekély vagy granulációs szövet) a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya érte el a 12. hétre (11% vs. 2%) és az 52. hétre (18% vs. 5%).

### Hasi fájdalom és sürgető székletürítési inger

A placebóval összehasonlítva a 12. hétre az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb arányánál nem volt jelen hasi fájdalom (27% vs. 13%) és sürgető székletürítési inger (19% vs. 7%). A placebóval összehasonlítva az 52. hétre az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb arányánál nem volt jelen hasi fájdalom (22% vs. 7%) és sürgető székletürítési inger (19% vs. 8%).

### Gyulladásos bélbetegségre vonatkozó kérdőív (IBDQ)

A kiinduláshoz képest, a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb javulást mutattak az IBDQ összpontszámában. Az IBDQ összpontszámának a kiinduláshoz képest a 12. hétre történő változása az etraszimod esetén 42,8 és a placebo esetén 27,4 volt, míg a kiinduláshoz képest az 52. hétre történő változása az etraszimod esetén 55,8 és a placebo esetén 38,1 volt.

### ELEVATE UC 12

Az ELEVATE UC 12 vizsgálatba összesen 354 beteget randomizáltak 2:1 arányban az orálisan, naponta egyszer 2 mg etraszimod vagy placebokezelési karra.

Kiinduláskor a bevont betegek medián mMS-pontszáma 7 volt, ezen belül a betegek 5,6%-ának mMS-pontszáma 4, 67%-ának mMS-pontszáma 5–7 (közepes fokú, aktív betegség), 27,4%-ának mMS-pontszáma pedig > 7 (súlyos fokú, aktív betegség) volt. A bevont betegek 8%-ánál állt fenn izolált proctitis. A betegek 33%-ánál állt fenn korábbi biológiaiaigyógyszer-/JAK-inhibitor-expozíció; a betegek 18%-ánál állt fenn > 1-féle biológiaiaigyógyszer-/JAK-inhibitor-expozíció és 12%-ánál állt fenn korábbi anti-integrin-expozíció. A kiinduláskor a betegek 83%-a orális aminoszalicilátokat, 28%-a pedig orális kortikoszteroidokat szedett.

A 354 randomizált beteg közül az etraszimod- és a placebo csoportban a betegek 89,5%-a, illetve 88,8%-a teljesítette a 12. hetet.

Az elsődleges végpont a 12. héten klinikai remissziót mutató betegek aránya volt. A másodlagos végpontok közé tartozott a 12. hétre az endoszkópos eredmények javulását, a tüneti remissziót, a mucosális gyógyulást és a klinikai választ elérő betegek aránya. Az elsődleges elemzést a 12. héten végezték el a közepes vagy súlyos fokú, aktív betegséggel élő (azaz 5–9 közötti mMS-pontszámmal rendelkező) résztvevők körében (lásd 3. táblázat).

A placebót kapó betegekkel összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek jelentősen nagyobb aránya ért el klinikai remissziót, az endoszkópos eredmények javulását, tüneti remissziót és mucosalis gyógyulást a 12. hétre (lásd 3. táblázat).

**3. táblázat: A hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a 12. héten az ELEVATE UC 12 vizsgálatban**

Végpontok	Placebo N = 112		Etraszimod (2 mg) N = 222		Kezelések közötti különbség (95%-os CI) <sup>a</sup>
	n	%	n	%	
<b>Klinikai remisszió<sup>b</sup></b>	<b>17</b>	<b>15%</b>	<b>55</b>	<b>25%</b>	<b>10%</b> <b>(1% – 18%)<sup>g</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	12/74	16%	41/148	28%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	5/38	13%	14/74	19%	
<b>Endoszkópos eredmények javulása<sup>c</sup></b>	<b>21</b>	<b>19%</b>	<b>68</b>	<b>31%</b>	<b>12%</b> <b>(3% – 21%)<sup>g</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	14/74	19%	51/148	35%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	7/38	18%	17/74	23%	
<b>Tüneti remisszió<sup>d</sup></b>	<b>33</b>	<b>30%</b>	<b>104</b>	<b>47%</b>	<b>17%</b> <b>(7% – 28%)<sup>g</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	23/74	31%	73/148	49%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	10/38	26%	31/74	42%	
<b>Mucosalis gyógyulás<sup>e</sup></b>	<b>10</b>	<b>9%</b>	<b>36</b>	<b>16%</b>	<b>7%</b> <b>(1% – 14%)<sup>g</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	8/74	11%	28/148	19%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	2/38	5%	8/74	11%	
<b>Klinikai válasz<sup>f</sup></b>	<b>46</b>	<b>41%</b>	<b>138</b>	<b>62%</b>	<b>21%</b> <b>(10% – 32%)<sup>h</sup></b>
Nincs korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	32/74	43%	97/148	66%	
Volt korábbi biológiaigygyszer-/JAK- inhibitor-expozíció	14/38	37%	41/74	55%	

<sup>a</sup> Kezelések közötti különbség (a korábbi biológiaigygyszer-/JAK-inhibitor-expozíció, a kiinduláskori kortikoszteroid-használat és a kiindulási mMS-csoport rétegzési tényezőkkal korrigálva).

<sup>b</sup> A klinikai remisszió meghatározása: SF alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest), RB alpontszám = 0 és ES  $\leq 1$  (kivéve a törékenységet).

<sup>c</sup> Az endoszkópos javulás meghatározása: ES  $\leq 1$  (kivéve a törékenységet).

<sup>d</sup> A tüneti remisszió meghatározása: SF alpontszám = 0 (vagy 1,  $\geq 1$  pontos csökkenéssel a kiinduláshoz képest) és RB alpontszám = 0.

<sup>e</sup> A mucosalis gyógyulás meghatározása:  $ES \leq 1$  (kivéve a törékenységet) szövettani remisszióval (Geboes-index pontszáma  $< 2,0$ , ami azt jelzi, hogy az epithelialis kripták vagy a lamina propria nem tartalmaz neutrophileket, az eosinophilek száma nem emelkedett, és nincs kriptapustulás, erózió, fekély vagy granulációs szövet).

<sup>f</sup> A klinikai válasz meghatározása:  $mMS \geq 2$  pontos és  $\geq 30\%$ -os csökkenése a kiinduláshoz képest, valamint az RB alpontszám  $\geq 1$  pontos csökkenése a kiinduláshoz képest, vagy az abszolút RB alpontszám  $\leq 1$ .

<sup>g</sup>  $p < 0,05$ .

<sup>h</sup>  $p < 0,001$ .

#### A 4-es mMS-pontszámú betegek kiegészítő elemzése

A 4-es mMS-pontszámmal rendelkező betegek (beleértve  $ES \geq 2$  és RB alpontszám  $\geq 1$ ) hatásossági eredményei összhangban voltak az elsődleges elemzés eredményeivel.

#### Izolált proctitis

A placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt, a kiinduláskor izolált proctitisben szenvedő betegek nagyobb aránya ért el klinikai remissziót a 12. hétre (39% vs. 8%).

#### Korai tüneti javulás

A 4. hétre a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya érte el a tüneti remissziót (28% vs. 16%) és a teljes tüneti remissziót (12% vs. 4%) (meghatározása: SF alpontszám = 0 és RB alpontszám = 0).

#### Endoszkópos és szövettani értékelések

A mucosa endoszkóppal vizsgált megjelenésének normalizálódása (endoszkópos remisszió) meghatározás szerint:  $ES = 0$ . A placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya ért el endoszkópos remissziót a 12. hétre (17% vs. 8%).

Az endoszkópos remissziót és a  $< 2,0$  értékű Geboes-féle szövettani pontszámot (ami azt jelzi, hogy az epithelialis kripták vagy a lamina propria nem tartalmaz neutrophileket, az eosinophilek száma nem emelkedett, valamint nincs kriptapustulás, erózió, fekély vagy granulációs szövet) a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb aránya érte el a 12. hétre (10% vs. 5%).

#### Hasi fájdalom és sürgető székletürítési inger

A placebóval összehasonlítva az 12. hétre az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb arányánál nem volt jelen hasi fájdalom (32% vs. 18%) és sürgető székletürítési inger (21% vs. 12%).

#### Gyulladásos bélbetegségre vonatkozó kérdőív (IBDQ)

A kiinduláshoz képest, a placebóval összehasonlítva az etraszimoddal kezelt betegek nagyobb javulást mutattak az IBDQ összpontszámában. Az IBDQ összpontszámának a kiinduláshoz képest a 12. hétre történő változása az etraszimod esetén 47,5 és a placebo esetén 30,2 volt.

#### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az etraszimod vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosa indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az etraszimod egyszeri orális dózisát követően a  $C_{max}$  és az AUC körülbelül dózisarányosan nőtt a vizsgált dózistartományban (0,1 mg és 5 mg között). Ismételt adagolást követően a  $C_{max}$  és az AUC átlaga a 0,7 mg – 2 mg tartományban a dózisarányosál kissé nagyobb mértékben emelkedett. Az egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációkat napi egyszeri 2 mg-os dózis alkalmazása esetén 7 napon belül érték el, az átlagos  $C_{max}$  113 ng/ml, az  $AUC_{tau}$  2163 h\*ng/ml volt. Az etraszimod dinamikus egyensúlyi állapotban mért becsült felhalmozódási aránya körülbelül a 2-3-szoros érték között mozog. Az etraszimod farmakokinetikája az egészséges és a CU-ban szenvedő alanyoknál hasonló.

## Felszívódás

Az etraszimod azonnali hatóanyag-leadású orális gyógyszerformáinak bevitelét követően a maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ) körülbelül 4 óra (tartomány: 2–8 óra). A magas permeabilitás és a megfigyelés szerint a széklettel eliminálódó aránylag kevés intakt etraszimod (a beadott radioaktív dózis 11,2%-a) alapján az etraszimod felszívódása igen magas fokú.

### *Az ételek által kifejtett hatás*

Az ételfogyasztás enyhén késleltetett felszívódást eredményezhet (a medián  $t_{max}$  2 órával nőtt). Az ételfogyasztás nincs hatással az etraszimod-expozíció mérőszámaira ( $C_{max}$  és AUC), ezért az etraszimod az étkezésektől függetlenül beadható.

## Eloszlás

Az etraszimod testszövetekre vonatkoztatott átlagos orális eloszlási térfogata ( $V_z/F$ ) 66 liter. Az etraszimod nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (97,9%), elsősorban az albuminhoz, és főleg a teljes vér plazmafrakciójában oszlik el, 0,7-es vér/plazma aránnyal.

## Biotranszformáció

Az etraszimodot nagymértékben metabolizálják a CYP2C8 (38%), a CYP2C9 (37%) és a CYP3A4 (22%) enzimek; ehhez kisebb mértékben hozzájárulnak a CYP2C19 és a CYP2J2 enzimek is. A plazmában keringő jelentős komponens a változatlan etraszimod, a fő metabolitok pedig az M3 és M6. Az S1P farmakológiájának nagy részéért (> 90%) az etraszimod felelős. Az etraszimod nagymértékben metabolizálódik oxidáció, dehidrogenizáció és az UGT és szulfotranszferáz enzimek általi konjugáció révén.

Az etraszimod nem szubsztrátja a P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 és OCT1/2 transzportereknek. Az ezen transzportereket gátló gyógyszerek valószínűleg nem lesznek hatással az etraszimod farmakokinetikájára.

## Elimináció

Orális alkalmazást követően a látszólagos egyensúlyi állapotú orális clearance-e ( $CL/F$ ) körülbelül 1 l/h volt. Az etraszimod eliminációjának átlagos effektív felezési ideje ( $t_{1/2}$ ) a plazmában körülbelül 30 óra.

### *Kiválasztás*

Az etraszimod elsősorban hepatikus úton választódik ki; a teljes radioaktív dózis 82%-a a széklettel és 4,89%-a a vizelettel ürül. A változatlan etraszimodot csak a székletben mutatták ki, vizeletben nem.

## Az etraszimod hatása más gyógyszerekre

*In vitro* vizsgálatok alapján a napi egyszeri 2 mg-os ajánlott dózisban alkalmazott etraszimod várhatóan nem mutat klinikailag releváns kölcsönhatási potenciált a CYP enzimek vagy a membrántranszporterek esetén.

## Farmakokinetika specifikus betegcsoportokban

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodással élő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra, mivel a  $C_{max}$ - és az AUC-értékek összemérhetők voltak a súlyos vesekárosodással élő ( $\leq 29$  ml/perc eGFR-rel rendelkező alanyok) és a normál veseműködésű alanyok között (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodású betegekből álló kohorszban szerepelt két  $\leq 29$  ml/perc eGFR-rel rendelkező (nem hemodializált) alany, és hat végfázisú vesebetegségben szenvedő alany, akik hemodialízist kaptak az etraszimoddal való kezelés előtt. Az etraszimod alkalmazása utáni hemodialízis hatását nem vizsgálták.

### *Májkárosodás*

Az etraszimod alkalmazása ellenjavallt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Enyhe vagy közepes fokú májkárosodással élő betegeknek nincs szükség dózismódosításra (lásd 4.2 pont). A vizsgált 2 mg-os egyszeri dózis esetében az etraszimod teljes AUC-paraméterei az enyhe májkárosodással élő alanyok esetében 13%-kal, a közepes fokú májkárosodással élő alanyok esetében 29%-kal, illetve a súlyos májkárosodással élő alanyok esetében 57%-kal magasabbak voltak a normál májműködésű alanyokhoz képest.

### *Idősek*

A populációs farmakokinetikai elemzések alapján az életkor nem volt hatással az etraszimod farmakokinetikájára a 65 év feletti betegeknek ( $n = 40$  [3,7%] beteg volt  $\geq 65$  éves). Az idős betegek farmakokinetikájában nincs jelentős különbség a fiatalabb betegekéhez képest.

### *Testtömeg*

Az etraszimod (2 mg) szisztémás expozícióját a testtömegkülönbségek nem módosítják klinikailag jelentős mértékben  $\geq 40$  kg testtömegű betegek esetén. A 40 kg alatti testtömegű betegeknek az expozíció körülbelül 1,5-szeres növekedése várható (lásd 4.2 pont).

### *Nem, rassz és etnikai hovatartozás*

A populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján a nem, rassz vagy etnikai hovatartozás nincs klinikailag jelentős hatással az etraszimod farmakokinetikájára.

### *Gyermekek és serdülők*

A populációs farmakokinetikai analízis hasonló etraszimod-expozíciós értékeket mutatott felnőtt és idősebb serdülő (16 és < 18 év közötti) CU-s betegeknek.

Az etraszimod 16 év alatti gyermekeknek vagy serdülőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az etraszimod alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható a következő kivétellel: kutyákon végzett 3 és 9 hónapos, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során az AUC alapján az ajánlott humán dózis (RHD) esetén mért expozíció  $\geq 24$ -szeresének megfelelő expozíció mellett a bal kamrai artériák elváltozásait (a tunica media hypertrophiája/hyperplasiája) figyelték meg. Ezen megállapítás emberekre vonatkozó relevanciája bizonytalan. Továbbá a legyakoribb humán metabolitok (M3 és M6) expozícióját csak patkányoknál vizsgálták. Ezek emberekre vonatkozó relevanciája bizonytalan.

### Termékenységre és reprodukcióra kifejtett toxicitás

Az etraszimod patkányok esetén nem befolyásolta a hímek és nőtények termékenységet a legmagasabb vizsgált dóziséig, ami az RHD esetén a humán szisztémás expozícióhoz mérten a hímek esetében megközelítőleg 467-szeres, a nőtények esetében pedig 21-szeres expozíciós határértéket jelent.

Az etraszimod vemhes patkányoknak és nyulaknak történő napi adagolása az organogenezis során beágyazódás utáni veszteséget, ennek megfelelően alacsonyabb számú életképes magzatot, valamint a magzatok külső, visceralis és/vagy csontrendszeri fejlődési rendellenességeit, eltéréseit eredményezte, anélkül, hogy a patkányoknál a legalacsonyabb vizsgált dózis esetén is rendellenességeket figyeltek meg; az anyai plazma AUC-értéke körülbelül 5-szöröse volt az embereknek alkalmazott RHD esetén mért értéknek. Az expozíció a nyulaknál a mellékhatást nem okozó dózis (napi 2 mg/ttkg)

esetén 0,8-szorosa volt az embereknél alkalmazott napi 2 mg-es ajánlott humán dózis esetén mért értéknek.

Az etraszimod vemhesség és a laktáció alatti napi oralis adását követően patkányoknál az utódok csökkent átlagos tömege és alacsonyabb életképessége, valamint az F1 utódok csökkent termékenysége és reprodukciós teljesítménye (beágyazódás mértékének csökkenése és beágyazódás előtti veszteség növekedése) volt megfigyelhető. A plazmaexpozíció (AUC) az anyaállatoknál a legalacsonyabb vizsgált dózis esetén ekvivalens (1,1-szeres) volt az embereknél alkalmazott ajánlott humán dózis esetén mért értékekkel. Az F1 utódok plazmájában etraszimodot mutattak ki, ami a szoptató anyaállat tejéből származó expozícióra utal.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

magnézium-sztearát (E470b)  
mannit (E421)  
mikrokristályos cellulóz (E460i)  
nátrium-keményítő-glikolát (A típus)

#### Filmbevonat

brillantkék FCF alumíniumlakk (E133)  
indigókármin alumíniumlakk (E132)  
tartrazin alumíniumlakk (E102)  
makrogol 4000 (E1521)  
poli(vinil-alkohol) (E1203)  
talkum (E553b)  
titán-dioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti dobozában.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály, polipropilén kupakkal lezárva, közvetlenül a kupakba integrált szárítószerrel. A csomag 30 filmtablettát tartalmaz.

Orientált poliamid- (oPA-) fóliára laminált alumínium buborékcsík integrált nedvszívó réteggel (HDPE/LDPE), papír/alumínium/LDPE hátlappal. A csomag 28 vagy 98 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN  
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS  
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

## • **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az etraszimod bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden egyes tagállamban meg kell állapodnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatóprogram tartalmáról és formátumáról, beleértve a kommunikációs felületet, a terjesztés módját, illetve a program minden egyéb aspektusát.

A program fő célja a készítménnyel kapcsolatos fontos azonosított és lehetséges kockázatok ismertetése és tudatosítása, különös tekintettel a következőkre: maculaoedema, tünetes bradycardia (beleértve az ingerületvezetési zavarokat), súlyos opportunistá fertőzések, rosszindulatú megbetegedések, embryofoetalis toxicitás, súlyos májkárosodás, valamint PRES vagy görcsökkel járó neurológiai események.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell biztosítania minden olyan tagállamban, ahol az etraszimod forgalomba kerül, hogy minden egészségügyi szakember, aki várhatóan felírja az etraszimodot, hozzáférjen/megkapja az alábbi oktatócsomagot:

- Az egészségügyi szakembernek szóló ellenőrzőlista
- A betegnek/gondozónak szóló útmutató
- A terhességre vonatkozó betegkártya.

### **Az egészségügyi szakembernek szóló ellenőrzőlista**

Az egészségügyi szakembernek szóló ellenőrzőlistának az alábbi kulcsüzeneteket kell tartalmaznia:

#### *Az első dózis előtt*

A Velsipity-vel történő kezelés megkezdése előtt elvégzendő vizsgálatok és ellenőrzések listája:

- Minden betegnél elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni a már fennálló, szívvel kapcsolatos rendellenességek felmérése céljából.
- A Velsipity alkalmazása nem javasolt azon betegeknél:
  - akiknél az elmúlt 6 hónapban myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, stroke, tranzienis ischaemiás roham (TIA), hospitalizációt igénylő dekompenzált szívelégtelenség vagy a New York Heart Association (NYHA) szerinti III./IV. osztály besorolású szívelégtelenség fordult elő.
  - akinél Mobitz-féle II. típusú másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk, sick sinus szindróma vagy sinoatrialis blokk áll fenn vagy szerepel a kórtörténetében, kivéve ha a beteg működő pacemakerrel rendelkezik.
- Kardiológus tanácsát kell kérni az általános előny/kockázat profil és a legmegfelelőbb monitorozási stratégia meghatározása érdekében azon betegeknél, akik kórtörténetében tünetes bradycardia és más, már fennálló szívbetegségek szerepelnek, az etraszimod alkalmazásának megkezdése előtt.
- Elővigyázatosnak kell lenni, ha Velsipity alkalmazását olyan betegnél kezdik meg, aki olyan gyógyszer szed, amely a szívfrekvenciát csökkentheti.
- A Velsipity nem alkalmazható olyan betegnél, akinek jelenleg aktív fertőzése van, vagy élő attenuált vakcinát kapott az elmúlt 4 hétben.
- Friss teljes vérvépet kell készíteni, beleértve a lymphocytaszám meghatározását is.
  - A Velsipity nem alkalmazható olyan betegnél, akinek az abszolút lymphocytaszáma  $< 0,2 \times 10^9/l$
- Rendelkezésre kell állnia a közelmúltban mért transzamináz- és bilirubinszinteknek.
  - A Velsipity nem alkalmazható súlyos májkárosodás esetén.
- A Velsipity-vel történő kezelés megkezdése előtt a fogamzóképes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális, súlyos kockázatokról, a kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük. A gyógyszert felíróknak terhességre vonatkozó betegkártyát kell adniuk minden fogamzóképes nőbetegnek.
- A Velsipity nem alkalmazható terhesség alatt vagy olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.
- A szemfenék, beleértve a macula szemészeti vizsgálata ajánlott bármely betegnél.

- Maculaoedema esetén a Velsipity nem alkalmazható.

#### *A kezelés alatti és utáni monitorozási tevékenységek:*

- Olyan betegeknél, akiknél a nyugalmi szívfrekvencia < 50/perc, akiknél másodfokú (Mobitz-féle I. típusú) AV blokk mutatható ki, illetve a kórtörténetükben myocardialis infarctus vagy szívelégtelenség szerepel, monitorozás javasolt az első dózis után:
  - A tünetekkel járó bradycardia (beleértve a szédülést) jeleinek és tüneteinek 4 órás ellenőrzése, valamint óránként pulzus és vérnyomás monitorozása. A 4 órás időszak előtt és végén ajánlott EKG-mérést végezni.
- A beteg további monitorozása ajánlott, ha a 4 órás időszak elteltével:
  - A szívfrekvencia < 45/perc.
  - A szívfrekvencia a legalacsonyabb értéken van az adagolás óta, ami arra utal, hogy a szívfrekvencia maximális mértékű csökkenése még nem feltétlenül következett be.
  - Az EKG újonnan kialakult másodfokú vagy súlyosabb AV blokk meglétét bizonyítja.
  - A QTc-intervallum  $\geq$  500 ms.
- Ajánlott a vérnyomás rendszeres mérése a kezelés időszaka alatt.
- A kezelés 7 egymást követő napig vagy annál hosszabb ideig tartó megszakítása utáni újratekintését követően az első értékelés eredményeitől, a beteg jellemzőinek változásától és a megszakítás időtartamától függően megfontolandó a kiindulási EKG és/vagy a monitorozás megismétlése.
- A teljes vérkép kezelés során történő rendszeres kiértékelése javasolt.
- Ha a betegnél súlyos fertőzés alakul ki, meg kell szakítani a Velsipity-kezelést.
- Az orvosoknak figyelniük kell azon klinikai tünetekre vagy megmagyarázhatatlan neurológiai jelekre, amelyek PML-re utalhatnak. PML gyanúja esetén az etraszimoddal történő kezelést fel kell függeszteni, amíg megfelelő diagnosztikai kiértékeléssel ki nem zárják a PML lehetőségét.
- Az antineoplasztikus, immunmoduláló vagy immunszuppresszív terápia (beleértve a kortikoszteroidokat is) együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni az ilyen terápia során fennálló additív immunrendszeri hatások kockázata miatt
- Az élő attenuált kórokozót tartalmazó védőoltások alkalmazása a Velsipity-kezelés alatt és a Velsipity-kezelés abbahagyását követően legalább 2 hétig kerülendő.
- A májenzimek szintjét a kezelés 1., 3., 6., 9. és 12. hónapjában, majd ezt követően is rendszeresen ellenőrizni kell. Ha igazolódik a jelentős májkárosodás, a Velsipity alkalmazását abba kell hagyni.
- A fogamzóképes nőknek a teherbe esés elkerülése érdekében a Velsipity-kezelés ideje alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A terhességi tesztet rendszeresen ismételni kell. Ha egy nő a kezelés alatt teherbe esik, a Velsipity-kezelést azonnal abba kell hagyni.
- Rendszeresen szemészeti vizsgálaton kell átesniük a kórtörténetben diabetes mellitusszal, uveitisszal vagy retina alaptergéséggel/együttesen fennálló retinabetegséggel rendelkező betegeknél. Szemészeti vizsgálatot kell végezni, ha a Velsipity szedése alatt változást észlel a látásában.
- Az etraszimoddal kezelt betegeket figyelmeztetni kell a napfény elleni védelem fontosságára rosszindulatú bőrbetegségek megelőzése érdekében. Ezen betegek nem részesülhetnek egyidejűleg UV-B sugárzással végzett fototerápiában vagy PUVA-fotokemoterápiában.
- A beteget tájékoztatni kell a PRES tüneteiről. Amennyiben a betegnél váratlan neurológiai vagy pszichiátriai tünetek/jelek, az intracranialis nyomás növekedésére utaló bármilyen tünet vagy felgyorsult neurológiai hanyatlás jelentkezik, teljes körű fizikális és neurológiai kivizsgálást kell végezni, és fontolóra kell venni az MRI elvégzését is. Ha fennáll a PRES gyanúja, a Velsipity-kezelést abba kell hagyni.

#### **A betegnek/gondozónak szóló útmutató**

A betegnek/gondozónak szóló útmutatónak az alábbi kulcsüzeneteket kell tartalmaznia:

- a Velsipity nem alkalmazható olyan betegnél, akinél az elmúlt 6 hónapban myocardialis infarctus, instabil angina pectoris, stroke, tranzienis ischaemiás roham (TIA), hospitalizációt igénylő dekompenzált szívelégtelenség vagy a New York Heart Association (NYHA) szerinti

III./IV. osztály besorolású szívelégtelenség fordult elő vagy akinél Mobitz-féle II. típusú másod- vagy harmadfokú atrioventricularis (AV) blokk, sick sinus szindróma vagy sinoatrialis blokk áll fenn vagy szerepel a kórtörténetében, kivéve ha a beteg működő pacemakerrel rendelkezik.

- Minden betegnél elektrokardiogramot (EKG) kell készíteni az első dózis alkalmazása előtt.
- Bizonyos, már fennálló szívbetegséggel élő betegeknél a Velsipity első dózisa után 4 órán át monitorozni kell a szívfrekvenciát a tünetes bradycardia jeleinek és tüneteinek (beleértve a szédülést), és óránként szívfrekvencia- és vérnyomásmérést kell végezni. A 4 órás időszak előtt és végén ajánlott EKG-mérést végezni.
- Ha Velsipity-kezelést 7 vagy több egymást követő napon keresztül szüneteltetik, a betegeknek fel kell venniük a kapcsolatot kezelőorvosukkal, mivel a kezelés újrakezdése előtt szükséges lehet a szív újbóli vizsgálata.
- Tájékoztatás az alacsony szívfrekvenciára utaló tünetek azonnali jelentéséhez (például szédülés, vertigo, hányinger vagy szívdobogásérzés) a Velsipity alkalmazásának megkezdésekor. Óvatosan kell eljárni a szívfrekvenciát lassító gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor. A betegeknek közölniük kell minden orvossal, ha Velsipity-vel kezelik őket.
- Azon fertőzések jeleinek/tüneteinek leírása, amelyekről a betegnek tudnia kell a kezelés ideje alatt és azt követően, hogy a kezelőorvoshoz fordulhassanak.
- A súlyos májkárosodás jeleinek/tüneteinek leírása, amelyekre a betegnek oda kell figyelnie, beleértve a megmagyarázhatatlan hányingert, hányást, hasi fájdalmat, kimerültséget, étvágytalanságot, illetve sárgaságot és/vagy sötét vizeletet.
- A Velsipity nem szedhető terhesség alatt vagy olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.
  - A fogamzóképes nőknek a Velsipity-kezelés ideje alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatáson fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
  - A fogamzóképes nőknek a Velsipity-kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük. A betegeknek azonnal tájékoztatniuk kell kezelőorvosukat, ha a Velsipity szedése alatt teherbe esnek. A terhességi tesztet rendszeresen ismételni kell.
- A maculaoedema kockázati tényezőinek és jeleinek/tüneteinek leírása, valamint az arra való figyelmeztetés, hogy a tünetek kialakulása esetén orvosi segítséget kell kérni.
- A betegeket tájékoztatni kell, hogy értesítsék kezelőorvosukat, ha gyanús bőrelváltozásokat észlelnek, és hogy korlátozzák a napfénynek és az UV (ultraibolya) fénynek való kitettséget védőruházat viselésével és (magas fényvédő faktorú) naptej rendszeres használatával.
- A PRES és a PML jeleinek/tüneteinek leírása, amelyekről a betegnek tudnia kell, beleértve a súlyos fejfájás kialakulását, a zavartságérzetet, illetve a görcsrohamokat és látásvesztést.

### **A terhességre vonatkozó betegkártya**

A fogamzóképes nőknek szóló, terhességre vonatkozó betegkártyának az alábbi kulcsüzeneteket kell tartalmaznia:

- A Velsipity ellenjavallt a magzatkárosító potenciálja miatt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást.
- A fogamzóképes nőknek a Velsipity-kezelés megkezdése előtt negatív terhességi teszttel kell rendelkezniük, és a kezelés ideje alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
- A terhességi tesztet rendszeresen ismételni kell
- Ha egy nő a kezelés alatt teherbe esik, a Velsipity-kezelést azonnal abba kell hagyni. Orvosi tanácsadást kell nyújtani a magzatot érintő, kezeléshez köthető káros hatások kockázatairól, és utánkövetési vizsgálatokat kell végezni.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Velsipity 2 mg filmtabletta  
etraszimod

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg etraszimodnak megfelelő etraszimod-arginint tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartrazint tartalmaz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta  
28 db filmtabletta  
98 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti dobozában.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Velsipity 2 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### TARTÁLY CÍMKÉJE

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Velsipity 2 mg filmtabletta  
etraszimod

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg etraszimodnak megfelelő etraszimod-arginint tartalmaz filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tartrazint tartalmaz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

30 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Tartsa az eredeti csomagolásban.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/23/1790/001 (28 db filmtabletta)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Velsipity 2 mg filmdoboz  
etraszimid

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

MAH logó

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Velsipity 2 mg filmtabletta etraszimod

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A jelen betegtájékoztató mellett kezelőorvosától kapni fog egy betegkártyát is, ami olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, amelyekről tudnia kell. Tartsa ezt a kártyát magánál.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Velsipity és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Velsipity szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Velsipity-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Velsipity-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Velsipity és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Velsipity hatóanyaga az etraszimod, amely a szfingozin-1-foszfát-receptor-modulátoroknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Velsipity közepes vagy súlyos fokú, aktív fekélyes vastagbélgyulladásban (kólitisz ulceróza, CU) szenvedő, 16 éves és idősebb serdülők és felnőttek kezelésére javallt. A fekélyes vastagbélgyulladás a vastagbél gyulladós betegsége. Ha Önnek fekélyes vastagbélgyulladása van, először más gyógyszereket kap rá. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tudja ezeket szedni, felírhatják Önnek a Velsipity-t a betegség jeleinek és tüneteinek csökkentésére.

A Velsipity hatóanyaga, az etraszimod megakadályozza, hogy a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) a nyirokcsomókból (a szervezet immunrendszerének limfocitákat tartalmazó részei) a vérbe jussanak. Ezen limfociták szerepet játszanak a fekélyes vastagbélgyulladás kialakulásával összefüggő gyulladásban. A vastagbél körül keringő vérben lévő limfociták számának csökkentése által az etraszimod mérsékeli a bélgyulladást és a betegséggel járó tüneteket.

## 2. Tudnivalók a Velsipity szedése előtt

### Ne szedje a Velsipity-t,

- ha allergiás az etraszimodra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha a kezelőorvosa azt mondta Önnek, hogy súlyosan legyengült az immunrendszere;
- ha az elmúlt 6 hónapban szívroham, instabil angina pectorisz (mellkasi fájdalom, amelyet a szív vérellátásának zavara okoz, és amely nyugalomban vagy egyértelmű kiváltóok nélkül jelentkezik), agyi érkatasztrófa (sztrók), átmeneti agyi keringési zavar (TIA, más néven minisztrók), illetve súlyos szívelégtelenség bizonyos típusai jelentkeztek Önnél;
- ha bizonyos típusú aritmiája (szabálytalan vagy kóros szívverés) van – kezelőorvosa a kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja a szívét;
- ha súlyos aktív fertőzése van, vagy aktív krónikus fertőzésben, például hepatitiszben (májgyulladás) vagy tuberkulózisban (tbc) szenved;
- ha daganata van;
- ha súlyos májbetegsége van
- ha Ön terhes vagy fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatásos fogamzásgátlást.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Velsipity szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- lassú a szívverése, vagy olyan gyógyszereket szed vagy szedett nemrégiben, amelyek lassítják a szívverését (például béta-blokkolók vagy kalciumcsatorna-blokkolók);
- valaha volt már agyvérzése vagy más, az agyi erekhez kapcsolódó betegsége;
- májproblémái vannak;
- fertőzése van;
- vérében alacsony a limfociták (a fehérvérsejtek egy típusa) szintje;
- nemrégiben kapott vagy tervez kapni egy védőoltást;
- valaha látásproblémát vagy a szem hátsó részében felgyülemelő folyadék egyéb tüneteit tapasztalta;
- szemgyulladása van;
- cukorbeteg (ami szemproblémákat okozhat);
- magasvérnyomás-betegsége van;
- súlyos tüdőbetegsége van, például tüdőfibrózis (a szövetek hegesedésével és megvastagodásával járó tüdőkárosodás), asztma vagy krónikus obstruktív tüdőbetegség (olyan tüdőbetegség, amelyet a tüdőszövetek maradandó károsodása jellemez).

### Lassú szívverés és szabálytalan szívritmus

Mielőtt elkezdené szedni a Velsipity-t, kezelőorvosa elektrokardiogram (EKG, a szív elektromos aktivitását mérő vizsgálat) segítségével ellenőrizni fogja a szívét. Ennek oka, hogy a Velsipity a kezelés megkezdésekor a szívverés átmeneti csökkenését és más szívritmuszavarokat okozhat. Ilyenkor előfordulhat, hogy szédül vagy fáradtságot érez, vagy érzékeli a szívverését, illetve csökkenhet a vérnyomása is. Ha ezek a hatások súlyosak, beszéljen kezelőorvosával, mivel lehet, hogy azonnali kezelésre van szüksége. Ha 7 vagy több egymást követő nap szüneteltetés után újratekdi a kezelést, kezelőorvosa EKG segítségével ismét ellenőrizheti a szívét.

Ha bizonyos szívproblémái vannak, kezelőorvosa legalább az első adagot követő első 4 órában is figyelemmel fogja kísérni Önt. Kezelőorvosa meg fogja kérni, hogy 4 órán keresztül maradjon a kórházban vagy a klinikán, és a Velsipity első adagjának bevétele után óránként meg fogja mérni a pulzusát és a vérnyomását. A Velsipity első adagja előtt és a 4 órás megfigyelési időszak után EKG-mérést kell végezni. Ha a 4 órás időszak után nagyon lassú vagy csökkenő pulzusszámot észlelnek Önnél, vagy ha az EKG rendellenességeket mutat, előfordulhat, hogy hosszabb ideig kell Önt figyelemmel kísérni, amíg ezek a tünetek meg nem szűnnek.

### Magas vérnyomás

Mivel a Velsipity megemelheti a vérnyomást, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti a vérnyomását.

### Fertőzések

A Velsipity csökkenti a fehérvérsejtek szintjét (különösen a limfociták számát) a vérben. A fehérvérsejtek szerepet játszanak a fertőzések elleni küzdelemben. A Velsipity szedése alatt (és a szedés abbahagyása után nagyjából 2 hétig) könnyebben kaphat el fertőzéseket és a már meglévő fertőzései súlyosbodhatnak. Beszéljen kezelőorvosával, ha fertőzés alakul ki Önnél. Ha úgy gondolja, hogy fertőzése van, lázas, influenzásnak érzi magát, övsömörben szenved, vagy olyan, nyakmerevséggel járó fejfájása van, amely fényérzékenységgel, hányingerrel, kiütésekkel és/vagy zavartsággal vagy görcsrohamokkal társul (ezek gombás vagy herpeszvírusos fertőzés okozta agyhártyagyulladás és/vagy agyvelőgyulladás tünetei lehetnek), azonnal beszéljen kezelőorvosával, mivel a betegség súlyos és életveszélyes lehet.

A Velsipity-hez hasonló gyógyszerekhez kapcsolódóan progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) eseteiről számoltak be. A PML egy ritka vírusos agyi fertőzés, amely súlyos fogyatékosághoz vagy halálhoz vezethet. A PML tünetei közé tartozik a látászavar, fokozódó gyengeség, ügyetlenség, memóriazavar és zavartság. Ha ezen tünetek bármelyikét észleli magán, azonnal forduljon kezelőorvosához. Kezelőorvosa további vizsgálatokat fog végezni ezen állapot értékelésére, és leállítja a Velsipity szedését, ha a PML igazolódott.

### Makulaödéma

A Velsipity látásproblémát, úgynevezett makulaödémát okozhat (duzzanat a makulában, a retina középső részén, a szem hátsó részében). Kezelőorvosa ellenőrizni fogja látását a Velsipity szedésének megkezdése környékén és bármikor máskor is, ha a kezelés alatt látásváltozást észlel. Beszéljen kezelőorvosával a látásában bekövetkezett bármilyen változásról. A makulaödéma kialakulásának kockázata nagyobb, ha Ön cukorbetegségben, uveitisben (az uvea, a szemgolyó szemfehérje alatti rétegének gyulladása) vagy bizonyos más szemproblémákban szenved. Ha bármelyik kockázat fennáll Önnél, kezelőorvosa ellenőrizni fogja látását a Velsipity-kezelés megkezdése környékén, valamint a kezelés során rendszeresen.

Azonnal hívja fel kezelőorvosát, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- homályosság vagy árnyékok a látótere közepén;
- vakfolt a látótere közepén;
- fényérzékenység;
- szokatlanul színes (színezett) látás.

### Daganatok

A Velsipity gyengíti az immunrendszert. Ez növeli a daganatos megbetegedések, különösen a bőrrák kialakulásának kockázatát. A Velsipity-hez hasonló gyógyszerekhez kapcsolódóan bőrrákos megbetegedésekről számoltak be. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen csomós bőrelváltozást (például fényes, gyöngyházfényű göböket), foltokat vagy nyílt sebeket észlel, amelyek nem gyógyulnak meg pár héten belül. A bőrrák tünete lehet a bőr szöveteinek rendellenes növekedése vagy elváltozása (például szokatlan anyajegyek), amelyek színe, alakja vagy mérete idővel megváltozhat. Mivel fennáll a bőrrák kockázata, korlátozza a napfénynek és az UV (ultraibolya) fénynek való kitettséget védőruházat viselésével és (magas fényvédő faktorú) naptej rendszeres használatával.

### Poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES)

A poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma (PRES) az agy megduzzadásával járó állapot. A PRES tünetei közé tartozik a fejfájás, a látás megváltozása, a tudatcsökkenés, a zavarodottság és a görcsrohamok. Amennyiben észleli ezen tünetek bármelyikét, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

### Védőoltások

Ha védőoltásra van szüksége, először kérje kezelőorvosa tanácsát. Előfordulhat, hogy a Velsipity-kezelés ideje alatt a védőoltások kevésbé hatásosak. Javasolt, hogy a kezelés megkezdése előtt győződjön meg arról, hogy védőoltásai naprakészek. Az úgynevezett élő védőoltások kiválthatják azt a fertőzést, amelyet meg kellene előzniük, ezért azokat legalább 4 héttel a kezelés megkezdése előtt, vagy legalább 2 héttel a Velsipity szedésének abbahagyása után kell beadatni.



### Májműködési vizsgálatok

A Velsipity befolyásolhatja a májműködését. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyike jelentkezik Önnél: a bőr vagy a szemfehérje sárgasága, szokatlanul sötét (barna színű) vizelet, fájdalom a has jobb oldalán, fáradtság, a szokásosnál kisebb éhségérzet vagy megmagyarázhatatlan hányinger és hányás.

Kezelőorvosa a kezelés előtt, alatt és után vérvizsgálatokat fog végezni májműködésének ellenőrzése céljából.

### Tüdőproblémák

A Velsipity hatással lehet a tüdejére. A súlyos tüdőproblémákkal élő betegeknél nagyobb az esélye ezen mellékhatások kialakulásának.

### A fekélyes vastagbélgyulladás egyéb kezelési lehetőségei

Kezelőorvosa általában azt fogja tanácsolni, hogy hagyja abba a fekélyes vastagbélgyulladásra alkalmazott egyéb kezeléseit, kivéve a kortikoszteroidokat (mint például a kortizon) és a meszalizint. A fekélyes vastagbélgyulladás bizonyos gyógyszereit más betegségek kezelésére is alkalmazhatják. Tájékoztassa kezelőorvosát minden egyéb gyógyszerről, amelyet szed.. A korábbi kezeléssel való átálláskor az összeadódó immunzuppresszív hatások kockázata miatt egy ideig megnövekedhet a fertőzések kockázata. Ne szedjen más immunzuppresszív gyógyszert, kivéve, ha kezelőorvosa ezt mondta Önnek.

### Fogamzóképes nők

Terhesség alatti alkalmazás esetén a Velsipity károsíthatja a születendő gyermeket. Mielőtt elkezdené a Velsipity-kezelést, kezelőorvosa elmagyarázza Önnek a kockázatokat, és megkéri, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes. Kezelőorvosa egy betegkártyát fog adni Önnek, amely elmagyarázza, miért nem szabad teherbe esnie a Velsipity szedése alatt. A kártya azt is elmagyarázza, mit kell tennie annak érdekében, hogy elkerülje a teherbe esést a Velsipity szedése alatt. A kezelés alatt és a kezelés abbahagyása után legalább 14 napig hatáson fogamzásgátlást kell alkalmaznia (lásd 2. pont: „Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás”).

Ha ezek közül bármelyik érvényes Önre, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdené szedni a Velsipity-t.

### **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 16 év alatti gyermekeknek és serdülőknek. Ennek az az oka, hogy a Velsipity-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

### **Egyéb gyógyszerek és a Velsipity**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Velsipity befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Emellett bizonyos más gyógyszerek is befolyásolhatják a Velsipity hatását.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Velsipity szedése előtt, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi jelenleg vagy szedte nemrégiben:

- Szívfrekvencia- és vérnyomás-szabályozó gyógyszerek (béta-blokkoló és kalciumcsatorna-blokkoló gyógyszerek); ezen gyógyszerek használata erősítheti a Velsipity szabálytalan szívverésre gyakorolt hatását.
- A szívritmusát (antiaritmiás gyógyszerek) vagy a szívverését szabályozó gyógyszerek.
- Az immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek; ezen gyógyszerek Velsipity-vel történő együttes használata gyengítheti az immunrendszert.
- Védőoltások. Ha védőoltásra van szüksége, beszéljen kezelőorvosával. Nem szedheti a Velsipity-t védőoltás beadása előtt legalább 2 hétig. Nem szedheti a Velsipity-t élő, legyengített kórokozókat tartalmazó védőoltás beadása után legalább 4 hétig.

- A flukonazol (egy gombás fertőzések elleni gyógyszer) és bizonyos más gyógyszerek növelhetik a Velsipity szintjét a vérben, ami megnövelheti a Velsipity-vel kapcsolatos mellékhatások kialakulásának kockázatát.. Javasolt, hogy ezeket ne szedje a Velsipity szedése mellett; kezelőorvosa tanáccsal látja majd el ezzel kapcsolatban.
- A rifampicin, az enzalutamid és bizonyos más gyógyszerek csökkenthetik a Velsipity szintjét a vérben, ezáltal csökkentik annak hatását. Javasolt, hogy ezeket ne szedje a Velsipity szedése mellett; kezelőorvosa tanáccsal látja majd el ezzel kapcsolatban..

A Velsipity kissé megnövelheti az egyes fogamzásgátló tablettákból felszabaduló hormonok szintjét. Ön továbbra is védett lesz a teherbe esés ellen, de ez növelheti a fogamzásgátló tabletták mellékhatásainak esélyét. Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Terhesség, fogamzásgátlás és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### Terhesség és fogamzásgátlás

Ne alkalmazza a Velsipity-t a terhesség ideje alatt, ha próbál teherbe esni, illetve ha Ön fogamzóképes nő, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást. Ha a Velsipity-t terhesség alatt alkalmazzák, fennáll a születendő gyermek károsodásának kockázata. Ha Ön fogamzóképes nő, kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt erről a kockázatról, mielőtt elkezdi a Velsipity-kezelést, és meg fogja kérni, hogy végezzen terhességi tesztet, hogy megbizonyosodjon arról, hogy Ön nem terhes. A Velsipity szedése alatt és a szedés abbahagyása után legalább 14 napig hatásos fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Kérdezze meg kezelőorvosát a megbízható fogamzásgátlási módszerekről.

Kezelőorvosa egy betegkártyát fog adni Önnek, amely elmagyarázza, miért nem szabad teherbe esnie a Velsipity szedése alatt.

Ha mégis teherbe esik a Velsipity szedése alatt, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát. Kezelőorvosa valószínűleg a kezelés leállításával mellett dönt (lásd 3. pont: „Ha idő előtt abbahagyja a Velsipity szedését”), és vizsgálatokat fognak végezni a születendő gyermek egészségének ellenőrzése érdekében.

#### Szoptatás

A Velsipity szedése alatt nem szabad szoptatni. Ez azért van így, hogy elkerülhesse a csecsemőnél fellépő mellékhatások kockázatát, mivel a Velsipity átjuthat az anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Velsipity várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Előfordulhat azonban, hogy a Velsipity bevétele után szédülni fog. Ha ez előfordul, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket.

### **A Velsipity tartrazint (E102) tartalmaz**

A Velsipity színezőanyaga tartrazint (E102) tartalmaz, ami allergiás reakciókat okozhat.

### **A Velsipity nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni a Velsipity-t?**

A Velsipity-t a fekélyes vastagbélgyulladás kezelésében jártas kezelőorvos felügyelete mellett fogja megkezdeni. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje.

Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Hogyan kell szedni?**

- A Velsipity ajánlott adagja naponta egyszer egy darab 2 mg-os tablettá.
- Az első 3 napon étkezés közben vegye be a Velsipity-t. Ezt követően étellel vagy anélkül is beveheti a Velsipity-t.
- A tablettát egészben, vízzel nyelje le. Ne ossza részekre, törje össze vagy rágja össze a tablettát a lenyelés előtt, mivel akkor módosulhat, mennyi gyógyszer jut a szervezetébe.

### **Ha az előírtnál több Velsipity-t vett be**

Ha a szükségesnél több Velsipity-t vett be, azonnal hívja fel kezelőorvosát, vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és ezt a betegtájékoztatót.

### **Ha elfelejtette bevenni a Velsipity-t**

- Ha elfelejtette bevenni a Velsipity adagját, vegye be, amint az eszébe jut. Ha azonban egész nap elfelejtette bevenni az adagot, teljesen hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Velsipity szedését**

Ne hagyja abba a Velsipity szedését, és ne változtassa meg az adagját anélkül, hogy előbb beszélne erről kezelőorvosával. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy 7 vagy több egymást követő napon keresztül szünetelteti a kezelést, a gyógyszert a Velsipity szedésének újratekintésekor az első 3 napon étkezés közben kell bevennie. Ezt követően étkezéssel egyidőben vagy attól függetlenül is beveheti a Velsipity-t.

Ha a Velsipity szedését a kezelés 7 vagy több egymást követő napon keresztül történő szüneteltetése után kezdi újra, a kezelés megkezdésekor észlelhető, a szívverésre gyakorolt hatás ismét jelentkezhet, és emiatt előfordulhat, hogy figyelemmel kell kísérni Önt a kórházban vagy a klinikán. Ne kezdje újra a Velsipity szedését a kezelés 7 vagy több egymást követő napon keresztül történő szüneteltetése után anélkül, hogy tanácsot kérne kezelőorvosától.

A Velsipity a szedés abbahagyása után legfeljebb 14 napig marad a szervezetében. A fehérvérsejtszáma (limfocitaszáma) akár még nagyjából 2 hétig is alacsony maradhat, és a betegtájékoztatóban leírt mellékhatások továbbra is jelentkezhetnek ezen időszak alatt (lásd 4. pont: „Lehetséges mellékhatások”).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Súlyos mellékhatások**

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiakban felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli, mivel ezek súlyossá válhatnak:

### **Gyakori (10-ből legfeljebb 1 személyt érinthet)**

- lassú szívverés (bradikardia)
- vérnyomás-emelkedés (hipertenzió)
- húgyúti fertőzések (a test vizeletet gyűjtő és elvezető részeit érintő fertőzés)
- alsó légúti fertőzés (az alsó légutak vagy a tüdő fertőzése)

**Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 személyt érinthet)

- a szívritmusproblémák egy fajtája (atrioventrikuláris blokk)
- duzzanat a makulában, a retina középső részén, a szem hátsó részében (makulaödéma)

#### **További mellékhatások**

Azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbiakban felsorolt mellékhatások bármelyikét észleli:

**Nagyon gyakori** (10-ből több mint 1 személyt érinthet)

- limfopénia (a limfociták, a fehérvérsejtek egy fajtájának alacsony szintje)

**Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 személyt érinthet)

- hiperkoleszterinémia (a vér magas koleszterinszintje)
- fejfájás
- szédülés
- emelkedett májenzimszintek a vérvizsgálatok során, ami májműködési problémára utalhat
- neutropénia (a neutrofilek, a fehérvérsejtek egy fajtájának alacsony szintje)
- látáskárosodás

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Velsipity-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tartályon, buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.
- A nedvességtől való védelem érdekében tartsa az eredeti dobozában.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha bármilyen sérülést vagy illetéktelen módosításra utaló jelet észlel a csomagoláson.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Velsipity?**

- A készítmény hatóanyaga az etraszimod. 2 mg etraszimodnak megfelelő etraszimod-arginint tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb segédanyagok:

##### Tablettamag

Magnézium-sztearát (E470b), mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460i), nátrium-keményítő-glikolát (A típus)

##### Filmbevonat

Brillantkék FCF alumíniumlakk (E133), indigókármin alumíniumlakk (E132), tartrazin alumíniumlakk (E102), makrogol 4000 (E1521), poli(vinil-alkohol) (E1203), talkum (E553b) és titán-dioxid (E171)

### **Milyen a Velsipity külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Velsipity 2 mg zöld, kerek, körülbelül 6 mm átmérőjű filmtabletta, egyik oldalon „ETR”, másik oldalon „2” mélynyomással.

#### Kiszereelés:

- 30 db filmtablettát tartalmazó tartály
- 28 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás
- 98 db filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolás

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártók**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

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

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.