

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Velsipity 2 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur etrasimod argínín, sem samsvarar 2 mg af etrasimodi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,0156 mg af litarefninu tartrasín (E102).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Græn, kringlótt filmuhúðuð tafla u.þ.b. 6 mm í þvermál, merkt með „ETR“ á annarri hlið og „2“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Velsipity er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 16 ára og eldri með miðlungsvirka eða mjög virka sáraristilbólgu sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hafa hætt að sýna svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða lífeynalyf.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð sáraristilbólgu.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg af etrasimodi einu sinni á dag.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist skal taka ávísaðan skammt á þeim tíma sem næst var áætlaður. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Hlé á skammtagjöf

Ef hlé er gert á meðferð í 7 eða fleiri daga samfelld er ráðlagt að taka fyrstu 3 skammta með mat þegar meðferð er hafin aftur.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaöðlögum hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Gæta skal varúðar þegar etrasimod er gefið öldruðum sjúklingum eldri en 65 ára þar sem takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir og hugsanlega er aukin hætt á aukaverkunum hjá þessum sjúklingahópi.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi eiga ekki að nota etrasimod (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun etrasimods hjá börnum og unglingum yngri en 16 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá unglingum 16 ára og eldri skal gæta varúðar við notkun etrasimods, sérstaklega þegar líkamsþyngd er minni en 40 kg vegna hugsanlegrar aukinnar útsetningar (sjá kafla 5.2).

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Ráðlagt er að gefa etrasimod með mat fyrstu 3 dagana til að draga úr mögulegri skammvinnri lækkun hjartsláttartíðni sem tengist upphafi meðferðar (sjá kafla 4.4). Eftir það má taka etrasimod með eða án matar (sjá kafla 5.2).

Töflurnar skal gleypa í heilu lagi með vatni og ekki má skipta þeim, mylja eða tyggja þær því slík notkun hefur ekki verið skoðuð í klínískum rannsóknum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Ónæmisbrestur (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar sem hafa fengið hjartadrep, óstöðuga hjartaöng, slag, skammvinna heilablóðþurrð (TIA), hjartabilun með einkennum sem þarfnadist meðferðar á sjúkrahúsi eða hjartabilun af NYHA (New York Heart Association) flokki III/IV á síðastliðnum 6 mánuðum.
- Sjúklingar með sögu um eða undirliggjandi annars stigs eða þriðja stigs gáttasleglarof af Mobitz gerð II, heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome) eða gúls- og gáttarof (sino-atrial block), nema sjúklingurinn sé með virkan gangráð.
- Alvarlegar virkar sýkingar, virkar langvinnar sýkingar svo sem lifrabólga eða berklar (sjá kafla 4.4).
- Virkir illkynja sjúkdómar.
- Alvarlega skert lifrarstarfsemi.
- Meðganga og konur á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hægsláttur og hæg leiðni á milli gátta og slegla

Upphaf meðferðar með etrasimodi

Áður en meðferð er hafin með etrasimodi skal taka hjartalínurit af öllum sjúklingum til að ákvarða hvort undirliggjandi hjartasjúkdómur sé til staðar. Hjá sjúklingum með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma er mælt með eftirliti eftir fyrsta skammti (sjá hér fyrir neðan). Þegar meðferð er hafin á ný eftir að hlé var gert í 7 daga samfelld eða meira, má hafa í huga að endurtaka hjartalínurit og/eða eftirlit

í upphafi, allt eftir niðurstöðum úr fyrsta mati, breytingum á einkennum sjúklings og tímalengd hlésins.

Upphaf meðferðar með etrasimodi getur valdið skammvinnri lækkun á hjartsláttartíðni og hægri leiðni á milli gátta og slegla (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar etrasimod er gefið sjúklingum sem fá meðferð með betablokka vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa hvað varðar lækkaða hjartsláttartíðni. Eins skal gæta varúðar ef sjúklingum eru gefnir kalsíumgangablokkar sem eru lyf sem lengja QT-bil, lyf við hjartsláttartruflunum í flokki Ia eða flokki III (sjá kafla 4.5) vegna þess að samhliða gjöf þessara lyfja með etrasimodi getur leitt til samlegðaráhrifa.

Nauðsynlegt getur verið að stöðva tímabundið meðferð með betablokkum áður en meðferð með etrasimodi er hafin, allt eftir hver hvíldarpúlsinn er áður en meðferð með etrasimodi hefst (sjá einnig hér fyrir neðan og kafla 4.5).

Ef tímabundin stöðvun meðferðar með betablokkum er talin nauðsynleg má hefja hana aftur, allt eftir þeim tíma sem tekur að ná upphafsgildum hjartsláttartíðni. Hefja má meðferð með betablokkum hjá sjúklingum sem fá stöðuga etrasimod skammta.

Áður en meðferð með etrasimodi er hafin skal leita ráðgjafar hjá hjartalækni til að ákvarða heildarávinning á móti áhættu og til að skipuleggja viðeigandi eftirlitsáætlun hjá sjúklingum með:

- Marktæka lengingu á QT-bili ($QTcF \geq 450$ msek. hjá körlum, ≥ 470 msek. hjá konum).
- Hjartsláttartruflanir sem þarfnast meðferðar með lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki Ia eða flokki III.
- Óstöðugan blóðþurrðarhjartasjúkdóm, sögu um hjartastopp, heilaæðasjúkdóm (sem kom fram meira en 6 mánuðum fyrir upphaf meðferðar) eða ómeðhöndlaðan háþrýsting.
- Sögu um hægslátt með einkennum, endurtekin yfirlið sem rekja má til hjarta eða verulegan ómeðhöndlaðan kæfisvefn.

Eftirlit með fyrsta skammti hjá sjúklingum með tiltekna undirliggjandi hjartasjúkdóma

Vegna hættu á skammvinnri lækkun á hjartsláttartíðni við upphaf meðferðar með etrasimodi er mælt með eftirliti í 4 klukkustundir með tilliti til teikna og einkenna hægsláttar með einkennum eftir fyrsta skammtinn hjá sjúklingum með hvíldarpúls < 50 slög á mínútu, annars stigs [Mobitz gerð I] gáttasleglarof eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun (sjá kafla 4.3).

Mæla skal púls og blóðþrýsting á klukkustundar fresti í þessar 4 klukkustundir hjá þessum sjúklingum. Mælt er með því að taka hjartalínurit fyrir og eftir þetta 4 klukkustunda tímabil.

Mælt er með áframhaldandi eftirliti hjá sjúklingum ef þeir sýna eftirfarandi einkenni í lok þessa 4 klukkustunda tímabils:

- Hjartsláttartíðni er < 45 slög á mínútu.
- Hjartsláttartíðni er lægst eftir að skammtur hefur verið gefinn, sem bendir til þess að hámarkslækkun á hjartsláttartíðni sé hugsanlega ekki enn komin fram.
- Vísbending er um nýtt gáttasleglarof af stigi tvö eða hærra á hjartalínuriti.
- QTc -bil er ≥ 500 msek.

Í slíkum tilvikum skal hefja viðeigandi meðferð og halda eftirliti áfram þar til einkennum/niðurstöður hafa gengið til baka. Ef þörf er á lækni meðferð skal halda eftirliti áfram yfir nótt og endurtaka 4 klst. eftirlitstímabil eftir annan skammtinn af etrasimodi.

Sýkingar

Sýkingarhætta

Etrasimod dregur úr fjölda eitilfrumna í útæðablóði sem nemur að meðaltali á bilinu 43 til 55% af upphafsgildum á 52 vikum vegna afturkræfrar uppsöfnunar eitilfrumna í eitlum (sjá kafla 5.1). Etrasimod getur því aukið næmi fyrir sýkingum (sjá kafla 4.8).

Áður en meðferð er hafin þarf nýleg (þ.e.a.s. innan síðastliðinna 6 mánaða eða eftir að fyrri meðferð við sáraristilbólgu hefur verið hætt) heildartalning blóðkorna, þ.m.t. eítílfrumnatalning, að liggja fyrir.

Einnig er mælt með reglulegri heildartalningu blóðkorna meðan á meðferð stendur. Ef heildarfjöldi eítílfrumna $< 0,2 \times 10^9/l$ er staðfestur skal gera hlé á meðferð með etrasimodi þar til gildið nær $> 0,5 \times 10^9/l$, þá má íhuga að hefja aftur meðferð með etrasimodi (sjá kafla 4.2).

Fresta skal upphafi meðferðar með etrasimodi hjá sjúklingum með virka sýkingu þangað til sýkingin hefur gengið til baka (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækinn tafarlaust vita ef einkenni sýkingar koma fram. Nota skal skilvirkar greiningar- og meðferðaráætlanir hjá sjúklingum með einkenni sýkingar meðan á meðferð stendur.

Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal íhuga að gera hlé á meðferð með etrasimodi.

Þar sem leifar af lyfhrifum etrasimods, t.d. fækkun útlægra eítílfrumna, geta komið fram allt að 2 vikum eftir að meðferð með etrasimodi er hætt skal halda áfram eftirliti með sýkingum allt til enda þess tímabils (sjá kafla 5.1).

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er tækifærisveirusýking í heila af völdum John Cunningham-veirunnar (JCV) sem kemur að jafnaði fram hjá ónæmisbældum sjúklingum og getur leitt til dauða eða alvarlegrar fötlunar. Dæmigerð einkenni sem tengjast ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru margvísleg, versna á nokkrum dögum til vikum og fela í sér stigvaxandi máttleysi á annarri hlið líkamans eða klaufsku í útlimum, sjóntruflanir og breytingar á hugsun, minni og áttun sem leiðir til ringlunar og persónuleikabreytinga.

Tilkynnt hefur verið um ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu hjá sjúklingum með MS-sjúkdóminn sem fá meðferð með spingosín 1-fosfatviðtakamiðlum (S1P) og hefur verið tengd nokkrum áhættuþáttum (t.d. ónæmisbælingu hjá sjúklingum, fjölmeðferð með ónæmisbælandi lyfjum). Læknar þurfa að vera á varðbergi gagnvart klínískum einkennum eða óútskýrðum taugafræðilegum niðurstöðum sem geta bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal stöðva meðferð með etrasimodi þar til hún hefur verið útilökuð með viðeigandi greiningu.

Ef ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er staðfest skal hætta meðferð með etrasimodi.

Fyrri og samhliða æxlishefjandi meðferð, ónæmistemprandi meðferð eða ónæmisbælandi meðferð án barkstera

Í klínískum rannsóknum máttu sjúklingar sem fengu etrasimod ekki fá samhliða meðferð með æxlishefjandi lyfjum, ónæmistemprandi lyfjum eða ónæmisbælandi lyfjum sem ekki eru barksterar sem eru notuð til meðferðar á sáraristilbólgu. Í klínískum rannsóknum var samhliða meðferð með barksterum leyfð. Þó eru langtímaupplýsingar um samhliða meðferð með etrasimodi og barksterum takmarkaðar (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun etrasimods með æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi lyfjum (þ.m.t. barksterar) vegna hættu á samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið meðan á slíkri meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Þegar skipt er úr ónæmisbælandi lyfjum yfir í etrasimod þarf að íhuga lengd verkunar og verkunarhátt til að forðast samlegðaráhrif á ónæmiskerfið. Hugsanlega er viðeigandi útskolunartímabil (washout period) nauðsynlegt.

Bólusetningar

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun bóluefna hjá sjúklingum sem fá etrasimod. Verkun bóluefna getur verið minni ef þau eru gefin meðan á meðferð með etrasimodi stendur. Ef þörf er á bólusetningu með lifandi veikluðu bóluefni skal gefa hana að minnsta kosti 4 vikum áður en meðferð með etrasimodi er hafin. Forðast skal notkun lifandi veiklaðra bóluefna meðan á meðferð með etrasimodi stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir að henni lýkur (sjá kafla 5.1).

Mælt er með því að endurnýja bólusetningar samkvæmt nógildandi leiðbeiningum um bólusetningar áður en meðferð með etrasimodi er hafin.

Lifrarskaði

Hækkun amínótransferasa getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá etrasimod (sjá kafla 4.8). Nýleg (þ.e.a.s. á síðustu 6 mánuðum) gildi transamínasa og gallrauða þurfa að liggja fyrir áður en meðferð með etrasimodi er hafin.

Ef engin klínísk einkenni eru fyrir hendi skal fylgjast með gildum lifrartransamínasa og gallrauða í meðferðarmánuðum 1, 3, 6, 9 og 12 og reglulega eftir það.

Hjá sjúklingum sem fá einkenni sem benda til vanstarfsemi lifrar, svo sem óútskýrða ógleði, uppköst, kviðverk, þreytu, lystarleysi, eða gulu og/eða dökkt þvag skal mæla lifrarensím. Hætta skal gjöf etrasimods ef verulegur lifrarskaði er staðfestur (t.d. ef alanínamínótransferasi (ALAT) hækkar umfram 3-föld eðlileg efri mörk og heildargallrauði hækkar umfram 2-föld eðlileg efri mörk).

Endurupptaka meðferðar ræðst af því hvort önnur orsök lifrarskaða hafi verið ákvörðuð og á ávinningi sjúklings af því að hefja meðferð á ný á móti hættunni á endurkomu skertrar lifrarstarfsemi. Þrátt fyrir að engar upplýsingar liggja fyrir sem staðfesta að sjúklingar með undirliggjandi lifrarsjúkdóm séu í aukinni hættu á hækkuðum gildum lifrarensíma þegar þeir fá etrasimod, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með sögu um markverðan lifrarsjúkdóm.

Hækkaður blóðþrýstingur

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt oftar um háþrýsting hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með etrasimodi stendur.

Konur á barneignaraldri

Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum getur etrasimod valdið fósturskaða (sjá kafla 4.6 og 5.3). Vegna áhættu fyrir fósttrið má ekki nota etrasimod á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3 og 4.6). Áður en meðferð er hafin verður að upplýsa konur á barneignaraldri um áhættuna fyrir fósttrið, þungunarpróf verður að vera neikvætt og þær verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 14 daga eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.6).

Sjónudepilsbjúgur

Lyf sem eru S1P-viðtakamiðlar, þ. á m. etrasimod, hafa verið tengd við aukna hættu á sjónudepilsbjúg. Greint hefur verið frá sjónudepilsbjúg með eða án sjóneinkenna hjá 0,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Velsipity.

Sjúklingar með sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu og/eða undirliggjandi/samtímis sjónhinnusjúkdóm eru í aukinni hættu á sjónudepilsbjúg meðan á meðferð með etrasimodi stendur (sjá kafla 4.8). Mælt er með því að þessir sjúklingar fái skoðun hjá augnlækni fyrir upphaf meðferðar með etrasimodi og eftirfylgni meðan á meðferðinni stendur.

Hjá sjúklingum sem eru ekki með ofangreinda áhættuþætti er mælt með skoðun hjá augnlækni innan 3-4 mánaða eftir að meðferð með etrasimodi er hafin (tilfelli sem greint hefur verið frá með etrasimodi komu fram innan þessa tímaramma) til að meta ástand augnbotna og sjónudepils og í hvert skipti sem vart verður við einhverjar sjónbreytingar meðan á meðferð með etrasimodi stendur.

Meta skal sjúklinga sem eru með sjóneinkenni sjónudepilsbjúgs og ef hann er staðfestur skal hætta meðferð með etrasimodi. Taka þarf tillit til hugsanlegs ávinnings og áhættu fyrir hvern sjúkling fyrir sig þegar taka þarf ákvörðun um hvort hefja eigi meðferð með etrasimodi að nýju eftir að einkenni ganga til baka.

Illkynja sjúkdómar

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum (þar á meðal illkynja sjúkdómum í húð) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með S1P-viðtakamiðlum. Ef grunsamleg húðskemmd kemur fram skal meta slíkt strax.

Þar sem möguleg hætta er á illkynja vexti í húð skal vara sjúklinga sem fá meðferð með etrasimodi við því að útsetja húðina fyrir sólarljósi án þess að verja hana. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV-B geislum eða PUVA ljósa- og lyfjameðferð.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með S1P-viðtakamiðlum. Ef sjúklingur sem fær meðferð með etrasimodi sýnir taugafræðileg eða geðræn einkenni (t.d. skerðingu á vitsmunum, breytingar á hegðun, heilabarkarsjóntruflanir eða önnur taugafræðileg teikn/einkenni sem tengjast heilabarki), önnur teikn/einkenni sem benda til hækkunar á þrýstingi í höfuðkúpu, eða hraðrar taugafræðilegrar hrörnunar skal lækningin strax framkvæma ítarlegt líkamlegt og taugafræðilegt mat og íhuga segulómun. Einkenni afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis eru venjulega afturkræf en geta þróast yfir í blóðþurrðarslag eða heilablæðingu. Töf á greiningu og meðferð getur haft varanlegar taugafræðilegar afleiðingar. Ef grunur leikur á afturkræfu aftara heilakvillaheilkenni skal hætta meðferð með etrasimodi.

Milliverkanir við önnur lyf, fjölbreytni CYP2C9

Ekki á að gefa etrasimod samhliða lyfi eða blöndu lyfja sem eru meðalöflugir eða öflugir hemlar á tvö eða fleiri eftirfarandi CYP-ensím (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir etrasimodi (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með gjöf etrasimods samhliða lyfi eða blöndu lyfja sem eru meðalöflugir eða öflugir virkjar á tvö eða fleiri eftirfarandi CYP-ensím (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) vegna hættu á minni útsetningu fyrir etrasimodi (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með gjöf etrasimods hjá sjúklingum sem vitað er eða grunur leikur á að hafi slök umbrot CYP2C9 (< 5% þýðisins) sem nota lyf sem eru meðalöflugir eða öflugir CYP2C8- og/eða CYP3A4-hemlar samhliða vegna hættu á aukinni útsetningu fyrir etrasimodi (sjá kafla 4.5).

Áhrif á öndun

Minnkun á þvinguðu 1 sekúndu útöndunarrúmmáli (forced expiratory volume [FEV₁]) og þvingaðri öndunarrýmd (forced vital capacity [FVC]) kom fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með S1P-viðtakamiðlum, þar á meðal etrasimodi. Gæta skal varúðar við notkun etrasimods hjá sjúklingum

með alvarlegan öndunarfærasjúkdóm (t.d. bandvefsmyndun í lungum, astma og langvinna lungnateppu).

Hjálparefni

Tartrasín

Lyfið inniheldur tartrasín (E102) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif CYP2C8-, CYP2C9- og CYP3A4-hemla á etrasimod

Samhliða gjöf etrasimods og flúkónasóls við jafnvægi (meðalöflugur CYP2C9- og CYP3A4-hemill) jók útsetningu (AUC) fyrir etrasimodi um 84%. Ekki er mælt með því að gefa etrasimod samhliða lyfi eða lyfjum sem eru meðalöflugir til öflugir hemlar á tvö eða fleiri eftirfarandi CYP-ensím (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) (t.d. flúkónasól), þar sem það eykur útsetningu fyrir etrasimodi (sjá kafla 4.4).

Áhrif CYP2C8-, CYP2C9- og CYP3A4-virkja á etrasimod

Samhliða gjöf etrasimods og rifampisíns (öflugur CYP3A4-virkir, meðalöflugur CYP2C8- og CYP2C9-virkir) dró úr útsetningu (AUC) fyrir etrasimodi um 49%. Ekki er mælt með því að gefa etrasimod samhliða lyfi eða lyfjum sem eru meðalöflugir eða öflugir virkjar á tvö eða fleiri eftirfarandi CYP-ensím (CYP2C8, CYP2C9 og CYP3A4) (t.d. rifampisín, enzalutamid), þar sem það dregur úr útsetningu fyrir etrasimodi (sjá kafla 4.4).

Áhrif af fjölbreytni CYP2C9

Vegna möguleika á aukinni útsetningu fyrir etrasimodi er ekki mælt með gjöf etrasimods hjá sjúklingum sem vitað er eða grunur leikur á að hafi slök umbrot CYP2C9 (< 5% þýðisins) og taka samhliða lyf sem eru meðalöflugir eða öflugir CYP2C8- og/eða CYP3A4-hemlar (sjá kafla 4.4).

Betablokkar og kalsíumgangalokar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á upphafi meðferðar með betablokkum samhliða stöðugri meðferð með etrasimodi.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á áhrifum samhliða gjafar etrasimods og kalsíumgangaloka.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá lyf sem lækka hjartsláttartíðni eða hægja á leiðni á milli gátta og slegla vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa á lækkun hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.4).

Lyf við hjartsláttartruflunum, lyf sem lengja QT-bil, lyf sem geta hægt á hjartslætti

Etrasimod hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem nota lyf sem lengja QT-bil.

Lyf við hjartsláttartruflunum í flokki Ia (t.d. quinidin, procainamid) og flokki III (t.d. amiodaron, sotalol) hafa verið tengd tilvikum torsade de pointes (margbreytilegum sleglahraðtakti) hjá sjúklingum með hægslátt. Hafa skal samráð við hjartasérfræðing þegar meðferð með etrasimodi er íhuguð hjá sjúklingum sem nota lyf við hjartsláttartruflunum í flokki Ia eða flokki III (sjá kafla 4.4).

Vegna mögulegra samlegðaráhrifa á hjartsláttartíðni skal hafa samráð við hjartasérfræðing ef íhuguð er að hefja meðferð með etrasimodi hjá sjúklingum sem nota lyf sem lengja QT-bil (sjá kafla 4.4).

Æxlishefjandi, ónæmistemperandi eða ónæmisbælandi meðferðir án barkstera

Engar rannsóknir liggja fyrir um notkun etrasimods samhliða æxlishefjandi, ónæmistemperandi eða ónæmisbælandi meðferðum án barkstera. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf vegna hættu á samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið við slíka meðferð og vikunar eftir gjöf (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Hugsanlegt er að áhrif bólusetninga séu skert ef bóluefni eru gefin meðan á meðferð með etrasimodi stendur og í allt að 2 vikur eftir að henni er hætt. Notkun lifandi veiklaðra bóluefna getur haft sýkingarhættu í för með sér og því skal forðast slíka notkun meðan á meðferð með etrasimodi stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir að henni er hætt (sjá kafla 4.4).

Getnaðarvarnartöflur

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum og lyfhrifum getnaðarvarnartaflna sem innihalda 30 mcg etínýlestradíól og 150 mcg levonorgestrel við samhliða gjöf með etrasimodi. Samhliða gjöf etrasimods og getnaðarvarnartaflna sem innihalda etínýlestradíól og levonorgestrel eykur AUC-gildi etínýlestradíóls um u.þ.b. 24% og levonorgestrels um u.þ.b. 32%.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá konum

Velsipity er ekki ætlað konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3). Því þarf neikvæð niðurstaða þungunarprófs að liggja fyrir áður en meðferð er hafin hjá konum á barneignaraldri og veita skal ráðgjöf um áhættu fyrir fóstrið. Þar sem brotthvarf etrasimods úr líkamanum tekur einhvern tíma eftir að meðferð er hætt getur möguleg hættu fyrir fóstrið verið viðvarandi og konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með etrasimodi stendur og í að minnsta kosti 14 daga eftir að meðferðinni er hætt (sjá kafla 4.4).

Sérstakar aðgerðir eru einnig tilgreindar í gátlista fyrir heilbrigðisstarfsmenn. Innleiða þarf þessar aðgerðir áður en etrasimodi er ávísað kvenkyns sjúklingum og meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun etrasimods á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Klínísk reynsla af öðrum spingosín 1-fosfatviðtakamiðlum benti til 2-falt meiri hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum þegar lyfið var gefið á meðgöngu, samanborið við venjulega tíðni. Byggt á reynslu hjá mönnum getur etrasimod valdið fæðingargöllum þegar það er gefið á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Þau takmörkuðu gögn sem til eru um notkun etrasimods hjá mönnum benda að auki til aukinnar áhættu á óeðlilegri útkomu á meðgöngu. Þess vegna er Velsipity ekki ætlað til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Hætta skal meðferð með etrasimodi að minnsta kosti 14 dögum áður en þungun er fyrirhuguð (sjá kafla 4.4). Ef kona verður þunguð meðan á meðferð stendur verður strax að hætta meðferð með etrasimodi. Læknir skal veita ráðleggingar varðandi hættu á skaðlegum áhrifum á fóstrið í tengslum við meðferð og framkvæma skal eftirfylgniskoðanir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort etrasimod skiljist út í brjóstamjólk. Rannsókn á mjólkandi rottum benti til þess að etrasimod skiljist út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Ekki má nota etrasimod meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif etrasimods á frjósemi manna hafa ekki verið rannsökuð. Engin skaðleg áhrif á frjósemi komu fram í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Etrasimod hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó ættu sjúklingar sem finna fyrir sundli eftir að hafa tekið etrasimod að forðast akstur eða notkun véla þar til einkenni sundls hafa horfið (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar eru eitilfrumnafæð (11%) og höfuðverkur (7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar sem komu fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi eru taldar upp hér á eftir samkvæmt flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks og tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$).

Tafla 1: Aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Þvagfærasýking ^a , sýking í neðri öndunarvegi ^b	
Blóð og eitlar	Eitilfrumnafæð ^c	Daufkyrningafæð	
Efnaskipti og næring		Kólesterólhækkun ^d	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl	
Augu		Sjónskerðing	Sjónudepilsbjúgur
Hjarta		Hægsláttur ^e	Gáttasleglarof ^f
Æðar		Háþrýstingur	
Lifur og gall		Hækkun lifrarensíma	

^a Þvagfærasýking felur í sér þvagfærasýkingu og blöðrubólgu.

^b Sýking í neðri öndunarvegi felur í sér berkjubólgu og lungnabólgu.

^c Eitilfrumnafæð felur í sér eitilfrumnafæð, fækkun eitilfrumna, og lækkun á hlutfalli eitilfrumna.

^d Kólesterólhækkun felur í sér hækkun kólesteróls og hækkun kólesteróls í blóði.

^e Hægsláttur felur í sér hægslátt og skútahægslátt. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan.

^f Gáttasleglarof felur í sér fyrsta eða annars stigs Mobitz gerð I. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér fyrir neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Hægsláttur

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var tilkynnt um hægslátt sem aukaverkun við upphaf meðferðar hjá 1,5% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi. Á degi 2 var tilkynnt um hægslátt sem aukaverkun hjá 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi. Hægsláttur kom oftast fram á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1).

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var tilkynnt um tilvik um fyrsta eða annars stigs gáttasleglarof af Mobitz gerð I á fyrsta degi meðferðar sem aukaverkun hjá 0,6% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi. Tilvik gáttasleglarofs voru að mestu leyti skammvinn og án einkenna. Lenging PR-bils kom oftast fram á hjartalínuriti (sjá kafla 5.1).

Sýkingar

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var heildartíðni sýkinga og tíðni alvarlegra sýkinga hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi sambærileg og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (18,8% samanborið við 17,7% og 0,6% samanborið við 1,9%, í sömu röð). Etrasimod jók líkurnar á þvagfærasýkingum og sýkingum í neðri öndunarvegi (sjá Töflu 1)

Fækkun eitilfrumna og daufkyrninga í blóði

Etrasimod kemur að hluta til og afturkræft í veg fyrir getu eitilfrumna til að flæða út úr líffærum ónæmiskerfisins, sem fækkar eitilfrumum í útæðablóði (sjá kafla 5.1). Eitilfrumnafjöldi undir $0,2 \times 10^9/l$ kom fyrir hjá 3,5% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Þessi tilvik leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt. Etrasimod olli afturkræfri fækkun daufkyrninga. Daufkyrningafjöldi undir $0,5 \times 10^9/l$ kom fyrir hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12. Þessi tilvik leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt.

Hækkun lifrarendím

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var tilkynnt um 5-falda hækkun ALAT yfir eðlileg efri mörk hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi og 3-falda hækkun ALAT yfir eðlileg efri mörk hjá 4,0% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi.

Meirihluti (75%) sjúklinga með ALAT yfir 3-földum eðlilegum efri mörkum héldu meðferð með etrasimodi áfram með gildum sem lækkuðu aftur í minna en 3-föld eðlileg efri mörk meðan á meðferðinni stóð.

Í heildina var hlutfall sjúklinga sem þurfti að hætta meðferð vegna hækkana á lifrarendímum 0,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi.

Hækkun lifrarendíma felur í sér aukinn gamma glútamýl transferasa, aukinn alanín aminótransferasa, aukinn aspartat aminótransferasa, hækkun lifrarendíma, óeðlilega lifrarstarfsemi, lifrarsjúkdóm, óeðlileg lifrarpróf og aukningu á transamínösöm (sjá Töflu 1)

Hækkun blóðþrýstingur

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var meðalhækkun á slagbilsþrýstingi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi u.þ.b. 1 til 4 mm Hg og meðalhækkun á hlébilsþrýstingi var u.þ.b. 1 til 2 mm Hg. Hækkunin greindist fyrst 2 vikum eftir að meðferð hófst og hélst stöðug innan tilgreinds meðalbils blóðþrýstings meðan á meðferðinni stóð. Tilkynnt var um háþrýsting sem aukaverkun hjá 2,1% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi. Öll tilvik voru væg til meðalalvarleg.

Sjónudepilsbjúgur

Í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 var tilkynnt um sjónudepilsbjúg hjá 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Eftir ofskömmun etrasimods skal hafa eftirlit með sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna hægsláttar, sem getur falið í sér eftirlit yfir nótt. Mæla skal hjartsláttartíðni og blóðþrýsting reglulega og taka hjartalínurit. Ekkert sérstakt mótlyf við etrasimodi er tiltækt. Snúa má við lækun á hjartsláttartíðni af völdum etrasimods með atrópíni sem gefið er í bláæð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Lyfjaflokkur: Ónæmisbælandi lyf, lyf með mótandi áhrif á S1P-viðtaka, etrasimod, ATC-flokkur: L04AE05

Verkunarháttur

Etrasimod er spingosín-1-fosfat (S1P) viðtakamiðill sem binst við S1P-viðtaka 1, 4 og 5 (S1P_{1,4,5}) og er jafnvegið G-prótein og beta-arrestin örvi við S1P₁. Etrasimod hefur lítil áhrif á S1P₃ og engin áhrif á S1P₂. Etrasimod kemur að hluta til og afturkræft í veg fyrir getu eitilfrumna til að flæða út úr líffærum ónæmiskerfisins, sem fækkar eitilfrumum í útæðablóði, sem fækkar þar af leiðandi virkum eitilfrumum í líkamsvef.

Verkunarháttur meðferðaáhrifa etrasimods á sáraristilbólgu er ekki þekktur en getur falið í sér minnkun á flutningi eitilfrumna á bólgusvæði. Fækkun eitilfrumna í útæðablóði fyrir tilstilli etrasimods hefur mismunandi áhrif á undirhópa hvíttra blóðkorna, með meiri fækkun frumna sem taka þátt í aðlöguðu ónæmissvöruninni sem vitað er að taki þátt í myndun sáraristilbólgu. Etrasimod hefur lítil áhrif á frumur sem eiga þátt í ósértækri ónæmissvörun og taka þátt í ónæmifertiliti.

Lyfhrif

Hjartsláttartíðni og taktur

Etrasimod getur valdið skammvinnri lækun á hjartsláttartíðni og hægt tímabundið á leiðni milli gátta og slegla við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4 og 4.8). Hjá sjúklingum með sáraristilbólgu í ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12 voru 33% þátttakenda með hægslátt (lægsta hjartsláttartíðni undir 60 slög á mínútu á fyrstu 4 tímunum) eða 2,5% með verulegan hægslátt (lægsta hjartsláttartíðni undir 50 slög á mínútu). Enginn sjúklingur var með hjartslátt < 40 slög á mínútu eftir fyrsta skammt á degi 1. Mesta meðaltalslækkunin á hjartsláttartíðni mældist 2 til 3 klst. eftir gjöf skammts. Meðalbreytingin (SD) á PR-bili var 5,5 msek. (18,84) frá því áður en skammtur etrasimods var gefinn til 4 klst. eftir gjöf á degi 1. Lenging á PR bili um > 200 msek sást á hjartalínuriti í 5,1% tilvika og lengingin var meiri (> 230 msek) í um 1,8% tilvika.

Fækkun eitilfrumna og daufkyrninga í blóði

Í klínískum samanburðarrannsóknum lækkaði meðaltalsfjöldi eitilfrumna niður í u.þ.b. 50% af upphafsgildi eftir meðferð í 2 vikur (áætlaður meðalfjöldi eitilfrumna í blóði $0,9 \times 10^9/l$), sem er í samræmi við verkunarhátt, og fækkun eitilfrumna hélst stöðug við gjöf etrasimods einu sinni á dag. Fækkun daufkyrninga kom fyrir í klínískum samanburðarrannsóknum með etrasimodi, meðalfjöldi daufkyrninga var almennt á eðlilegu bili meðan á etrasimod meðferð stóð. Fækkun daufkyrninga hélst stöðug við gjöf etrasimods og gekk til baka þegar meðferð var hætt.

B-frumum [CD19⁺] og T-frumum [CD3⁺] í útæðablóði, T-hjálparfrumum [CD3⁺CD4⁺] og T-drápsfrumum [CD3⁺CD8⁺] fækkaði, en náttúrulegum drápsfrumum og einkjörnungum fækkaði ekki. T-hjálparfrumur voru næmari fyrir áhrifum etrasimods en T-drápsfrumur.

Heildarfjöldi eitilfrumna í útæðablóði náði aftur eðlilegum gildum hjá 90% sjúklinga innan 1 til 2 vikna frá því að meðferð var stöðvuð, byggt á þýðislíkani lyfjahvarfa/lyfhrifa.

Verkun og öryggi

Mat var lagt á verkun etrasimods í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknnum með lyfleysu (ELEVATE UC 52 og ELEVATE UC 12) hjá sjúklingum 16 til 80 ára með miðlungsvirka til mjög virka sáraristilbólgu.

Í báðum rannsóknunum voru sjúklingar með ófullnægjandi svörun, höfðu hætt að sýna svörun eða þöldu ekki einn eða fleiri af eftirfarandi meðferðarvalkostum: amínósalísýlöt til inntöku, barkstera, thiopurin, Januskínasahemla (JAK-hemla) eða líftæknilyf (t.d. TNF-hemill, and-integrin, and-IL12/23). Skráðir sjúklingar voru með sáraristilbólgu staðfesta með ristilspeglun og vefjaskemmdir með útbreiðslu sjúkdómsins ≥ 10 cm frá jaðri endaparmsops. Sjúklingar með einangraða endaparmsbólgu voru einnig skráðir í rannsóknina að því gefnu að þeir uppfylltu öll önnur skilyrði fyrir þátttöku.

Skráðir sjúklingar voru með aðlagð Mayo-stig (mMS) 4 til 9, með undirstig ristilspeglunar ≥ 2 og undirstig blæðingar frá endaparmi ≥ 1 . Aðalmatið var byggt á þýðinu með aðlagð Mayo-stig á bilinu 5 til 9. Hjá skráðum sjúklingum í báðum rannsóknunum var meðalaldur 40 ár, þar sem 3 (0,4%) sjúklingar voru yngri en 18 ára og 45 (6%) sjúklingar voru 65 ára eða eldri. 57% voru karlar, 82% voru hvítir og 13% voru asískir.

Sjúklingarnir í þessum rannsóknum geta hafa fengið eftirfarandi samhliða meðferðir við sáraristilbólgu: stöðuga daglega skammta af amínósalísýlötum til inntöku og/eða barksterum til inntöku (≤ 20 mg prednisón, ≤ 9 mg budesonid, eða sambærilega stera). Samhliða meðferð með ónæmistemprandi lyfjum, líftækni meðferðum, 5-asetýlsalicýlsýru, eða barksterum um endaparm var ekki leyfð.

ELEVATE UC 52

ELEVATE UC 52 var rannsókn með eftirfylgni án nýrrar slembiröðunar („treat-through study“) hjá alls 433 sjúklingum sem var slembiraðað með hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort 2 mg af etrasimodi eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag. Sjúklingar héldu úthlutaðri meðferð áfram allt rannsóknartímabilið.

Í upphafi rannsóknarinnar voru skráðir sjúklingar með miðgildi aðlagðs Mayo-stigs 7 og 8% skráðra sjúklinga voru með einangraða endaparmsbólgu. Alls höfðu 30% sjúklinga áður fengið líftæknilyf/JAK-hemil, 14% sjúklinga höfðu fengið > 1 líftæknilyf/JAK-hemil og 11% sjúklinga höfðu fengið and-integrin. Í upphafi rannsóknarinnar notuðu 77% sjúklinga amínósalísýlöt til inntöku og 31% sjúklinga notuðu barkstera til inntöku.

Sameiginlegir aðalendapunktur (co-primary endpoints) voru hlutfall sjúklinga sem náði klínísku sjúkdómshléi í viku 12 og viku 52, skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækun um ≥ 1 stig frá upphafsgildi), undirstig blæðingar frá endaparmi 0 og undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika). Aukaendapunktur voru meðal annars hlutfall sjúklinga sem náði bata samkvæmt ristilspeglun, einkennahléi, gróanda í slímhúð, klínískri svörun, klínísku sjúkdómshléi án barkstera og viðvarandi klínísku sjúkdómshléi. Aðalgreiningin var gerð í viku 12 og í viku 52 hjá sjúklingum með miðlungsvirkan eða mjög virkan sjúkdóm, skilgreint sem aðlagð Mayo-stig 5 til 9 (sjá töflu 2).

Af þeim 433 sjúklingum sem var slembiraðað luku 91,7% sjúklinga viku 12 hjá hópnum sem fékk

etrasimod og 86,1% hjá lyfleysuhópnum. Frá viku 12 gátu sjúklingar sem höfðu engar framfarir frá upphafi eða sem uppfylltu viðmið um versnandi sjúkdóm hætt meðferðinni samkvæmt mati rannsakanda og haldið áfram í opnu framhaldsrannsókninni. Í þessari rannsókn með eftirfylgni án nýrrar slembiröðunar („treat-through study“) luku 55,7% viku 52 hjá hópnum sem fékk etrasimod og 31,9% hjá lyfleysuhópnum.

Marktækt hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með etrasimodi náði klínísku sjúkdómshléi, bata samkvæmt ristilspeglun, einkennahléi og gróanda í slímhúð í viku 12 og í viku 52, klínísku sjúkdómshléi án barkstera og viðvarandi klínísku sjúkdómshléi í viku 52, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 2).

Tafla 2: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar í viku 12 og viku 52 í ELEVATE UC 52

	Lyfleysa N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Meðferðar- munur (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Endapunktur í viku 12					
Klínískt sjúkdómshlé ^b	10	7%	74	27%	20% (13%; 27%) ¹
Án fyrri notkunar lífæknilyfs/JAK-hemils	9/93	10%	60/194	31%	
Fyrri notkun lífæknilyfs/JAK-hemils	1/42	2%	14/80	18%	
Bati samkvæmt ristilspeglun ^c	19	14%	96	35%	21% (13%; 29%) ¹
Án fyrri notkunar lífæknilyfs/JAK-hemils	17/93	18%	76/194	39%	
Fyrri notkun lífæknilyfs/JAK-hemils	2/42	5%	20/80	25%	
Einkennahlé ^d	29	22%	126	46%	25% (15%; 34%) ¹
Án fyrri notkunar lífæknilyfs/JAK-hemils	22/93	24%	101/194	52%	
Fyrri notkun lífæknilyfs/JAK-hemils	7/42	17%	25/80	31%	
Gróandi í slímhúð ^e	6	4%	58	21%	17% (11%; 23%) ¹
Án fyrri notkunar lífæknilyfs/JAK-hemils	6/93	7%	47/194	24%	
Fyrri notkun lífæknilyfs/JAK-hemils	0/42	0%	11/80	14%	
Klínísk svörun ^f	46	34%	171	62%	28% (19%; 38%) ¹
Án fyrri notkunar lífæknilyfs/JAK-hemils	35/93	38%	132/194	68%	
Fyrri notkun lífæknilyfs/JAK-hemils	11/42	26%	39/80	49%	
Endapunktur í viku 52					
Klínískt sjúkdómshlé ^b	9	7%	88	32%	25% (18%; 32%) ¹

	Lyfleysa N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Meðferðar- munur (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	7/93	8%	71/194	37%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	2/42	5%	17/80	21%	
Bati samkvæmt ristilspeglun^c	14	10%	102	37%	27% (19%; 34%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	12/93	13%	78/194	40%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	2/42	5%	24/80	30%	
Einkennahlé^d	25	19%	119	43%	25% (16%; 34%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	19/93	20%	97/194	50%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	6/42	14%	22/80	28%	
Gróandi í slímhúð^e	11	8%	73	27%	18% (11%; 25%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	10/93	11%	55/194	28%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	1/42	2%	18/80	23%	
Klínísk svörun^f	31	23%	132	48%	25% (16%; 34%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	25/93	27%	103/194	53%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	6/42	14%	29/80	36%	
Viðvarandi klínískt sjúkdómshlé^g	3	2%	49	18%	16% (11%; 21%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	2/93	2%	41/194	21%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	1/42	2%	8/80	10%	
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera^h	9	7%	88	32%	25% (18%; 32%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	7/93	8%	71/194	37%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	2/42	5%	17/80	21%	
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera hjá sjúklingum sem fengu meðferð með barksterum í upphafiⁱ	3/40	8%	27/87	31%	23% (10%; 36%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	2/26	8%	22/59	37%	

	Lyfleysa N = 135		Etrasimod 2 mg N = 274		Meðferðar- munur (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	1/14	7%	5/28	18%	
Einkennahlé án barkstera^j	25	19%	119	43%	25% (16%; 34%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	19/93	20%	97/194	50%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	6/42	14%	22/80	28%	
Bati án barkstera samkvæmt ristilspeglun^k	14	10%	101	37%	26% (19%; 34%)^l
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	12/93	13%	78/194	40%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	2/42	5%	23/80	29%	

^a Meðferðarmunur (aðlagður að lagskiptingarþáttum fyrir útsetningar fyrir líftæknilýfi/JAK-hemli, notkun barkstera og mMS hóps við upphafsgildi).

^b Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækkun um ≥ 1 stig frá upphafsstigi), undirstig blæðingar frá endaparmi 0, og undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika).

^c Bati samkvæmt ristilspeglun var skilgreindur sem undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika).

^d Einkennahlé er skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækkun um ≥ 1 frá upphafsstigi) og undirstig blæðingar frá endaparmi 0.

^e Gróandi í slímhúð er skilgreindur sem undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika) með vefjafræðilegu sjúkdómshléi (Geboes stig $< 2,0$ sem merkir engir daufkýrningar í kirtilholum í þekjuvef eða sérþynnu slímhúðar, engin fjölgun rauðkýrninga og engin eyðilegging á kirtilholum, hvorki fleiður, sár né bólguvefur).

^f Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun um ≥ 2 stig og $\geq 30\%$ frá upphaflegu aðlöguðu Mayo-stigi og lækkun um ≥ 1 stig frá upphaflegu undirstigi blæðinga frá endaparmi eða heildargildi undirstigs blæðinga frá endaparmi sem nemur ≤ 1 .

^g Viðvarandi klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé í bæði viku 12 og viku 52.

^h Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé í viku 52 án notkunar barkstera í a.m.k. 12 vikur strax á undan viku 52.

ⁱ Klínískt sjúkdómshlé án barkstera hjá sjúklingum sem fengu meðferð með barksterum í upphafi rannsóknarinnar er skilgreint sem klínískt sjúkdómshlé í viku 52 án notkunar barkstera í a.m.k. 12 vikur strax á undan viku 52 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með barksterum í upphafi rannsóknarinnar.

^j Einkennahlé án barkstera er skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækkun um ≥ 1 stig frá upphafsstigi) og undirstig blæðingar frá endaparmi 0 í a.m.k. 12 vikur strax á undan viku 52.

^k Bati samkvæmt ristilspeglun án barkstera er skilgreindur sem undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika) í a.m.k. 12 vikur strax á undan viku 52.

^l $p < 0,001$.

Viðbótargreining á aðlöguðu Mayo-stigi (mMS 4)

Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með aðlagð Mayo-stig 4 (ásamt undirstigi ristilspeglunar ≥ 2 og undirstigi blæðingar úr endaparmi ≥ 1) voru í samræmi við aðalgreininguna.

Einangruð endaparmsbólga

Hærra hlutfall sjúklinga með einangraða endaparmsbólgu í upphafi rannsóknarinnar og sem fengu meðferð með etrasimodi náði klínísku sjúkdómshléi í viku 12 (46%) og viku 52 (42%), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (29% og 14%, í sömu röð).

Snemmkomnar framfarir með tilliti til einkenna

Í viku 2 (fyrsta rannsóknarheimsókn) hafði einkennum fækkað hjá herra hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi (16%), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (11%). Í viku 4 hafði

hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með etrasimodi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu algjört einkennahlé (11% samanborið við 4%), skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 og undirstig blæðingar úr endaparmi 0.

Ristilspeglun og vefjafræðilegt mat

Eðlilegt útlit slímhúðar samkvæmt ristilspeglun (sjúkdómshlé samkvæmt ristilspeglun) var skilgreint sem undirstig ristilspeglunar 0. Sjúkdómshlé samkvæmt ristilspeglun náðist hjá herra hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 12 (15% samanborið við 4%), viku 52 (26% samanborið við 6%) og í bæði viku 12 og viku 52 (11% samanborið við 2%).

Sjúkdómshlé samkvæmt ristilspeglun og vefjafræðilegt Geboes-stig < 2,0 (sem merkir engir dauðkyrningar í kirtilholum eða sérþynnu slímhúðar og engin aukning á rauðkyrningum og engin fleiður, sár eða bólguvefur) kom fyrir hjá herra hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 12 (11% samanborið við 2%) og í viku 52 (18% samanborið við 5%).

Kviðverkur og brýna hægðapörf

Í viku 12 var herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi laust við kviðverk, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (27% samanborið við 13%) og fann ekki brýna hægðapörf (19% samanborið við 7%). Í viku 52 var herra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi laust við kviðverk, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (22% samanborið við 7%) og fann ekki brýna hægðapörf (19% samanborið við 8%).

Spurningalisti um bólgusjúkdóma í þörmum (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Sjúklingar sem fengu meðferð með etrasimodi sýndu meiri framfarir frá upphafsgildi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í heildarstigagjöf IBDQ. Breyting frá upphafsgildi á heildarstigi IBDQ í viku 12 var 42,8 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi og 27,4 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu, og breyting frá upphafsgildi á heildarstigi IBDQ í viku 52 var 55,8 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi og 38,1 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

ELEVATE UC 12

Í ELEVATE UC 12-rannsókninni var alls 354 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort 2 mg af etrasimodi eða lyfleysu til inntöku einu sinni á dag.

Í upphafi rannsóknarinnar voru sjúklingar með miðgildi aðlagðs Mayo-stigs 7, þar sem 5,6% sjúklinganna voru með aðlagð Mayo-stig 4 og 67% sjúklinga voru með aðlagð Mayo-stig á bilinu 5 til 7 (miðlungsvirkur sjúkdómur) og 27,4% sjúklinga voru með aðlagð Mayo-stig > 7 (mjög virkur sjúkdómur). 8% skráðra sjúklinga voru með einangraða endaparmsbólgu. Alls höfðu 33% sjúklinga fengið líftæknilyf/JAK-hemil, 18% sjúklinga höfðu fengið > 1 líftæknilyf/JAK-hemil og 12% sjúklinga höfðu fengið and-integrin. Í upphafi rannsóknarinnar notuðu 83% sjúklinga aminosalisýlöt til inntöku og 28% sjúklinga notuðu barkstera til inntöku.

Af þeim 354 sjúklingum sem var slembiraðað luku 89,5% sjúklinga viku 12 hjá hópnum sem fékk etrasimod og 88,8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði klínísku sjúkdómshléi í viku 12. Aukaendapunktur voru meðal annars hlutfall sjúklinga sem náði bata samkvæmt ristilspeglun, einkennahléi, gróanda í slímhúð og klínískri svörun í viku 12. Aðalgreiningin var gerð í viku 12 hjá sjúklingum með miðlungsvirkan eða mjög virkan sjúkdóm, skilgreint sem aðlagð Mayo-stig 5 til 9 (sjá töflu 3).

Marktækt herra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með etrasimodi náði klínísku sjúkdómshléi, bata samkvæmt ristilspeglun, einkennahléi og gróanda í slímhúð í viku 12, samanborið við lyfleysu (sjá töflu 3).

Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem náði endapunktum verkunar í viku 12 í ELEVATE UC 12

Endapunktur	Lyfleysa N = 112		Etrasimod 2 mg N = 222		Meðferðarmunur (95% CI) ^a
	n	%	n	%	
Klínískt sjúkdómshlé^b	17	15%	55	25%	10% (1%; 18%)^g
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	12/74	16%	41/148	28%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	5/38	13%	14/74	19%	
Bati samkvæmt ristilspeglun^c	21	19%	68	31%	12% (3%; 21%)^g
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	14/74	19%	51/148	35%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	7/38	18%	17/74	23%	
Einkennahlé^d	33	30%	104	47%	17% (7%; 28%)^g
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	23/74	31%	73/148	49%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	10/38	26%	31/74	42%	
Gróandi í slímhúð^e	10	9%	36	16%	7% (1%; 14%)^g
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	8/74	11%	28/148	19%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	2/38	5%	8/74	11%	
Klínísk svörun^f	46	41%	138	62%	21% (10%; 32%)^h
Án fyrri notkunar líftæknilýfs/JAK-hemils	32/74	43%	97/148	66%	
Fyrri notkun líftæknilýfs/JAK-hemils	14/38	37%	41/74	55%	

^a Meðferðarmunur (aðlagður að lagskiptingarþáttum fyrri útsetningar fyrir líftæknilýfi/JAK-hemli, notkun barkstera og mMS hóps við upphafsgildi).

^b Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækkun um ≥ 1 stig frá upphafsstigi), undirstig blæðingar frá endaparmi 0, og undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika).

^c Bati samkvæmt ristilspeglun var skilgreindur sem undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika).

^d Einkennahlé er skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 (eða 1 með lækkun um ≥ 1 frá upphafsstigi) og undirstig blæðingar frá endaparmi 0.

^e Gróandi í slímhúð er skilgreindur sem undirstig ristilspeglunar ≤ 1 (án auðsæranleika) með vefjafræðilegu sjúkdómshléi (Geboes stig $< 2,0$, sem merkir engir daufkyrningar í kirtilholum í þekjuvef eða sérþynnu slímhúðar, engin fjölgun rauðkyrninga og engin eyðilegging á kirtilholum, hvorki fleiður, sár né bólguvefur).

^f Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun um ≥ 2 stig og $\geq 30\%$ frá upphaflegu aðlöguðu Mayo-stigi og lækkun um ≥ 1 stig frá upphaflegu undirstigi blæðinga frá endaparmi eða heildargildi undirstigs blæðinga frá endaparmi sem nemur ≤ 1 .

^g $p < 0,05$.

^h $p < 0,001$.

Viðbótargreining á aðlöguðu Mayo-stigi (mMS 4)

Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með aðlagð Mayo-stig 4 (ásamt undirstigi ristilspeglunar ≥ 2 og undirstigi blæðingar úr endaparmi ≥ 1) voru í samræmi við aðalgreininguna.

Einangruð endaparmsbólga

Hærra hlutfall sjúklinga með einangraða endaparmsbólgu í upphafi rannsóknarinnar og sem fengu meðferð með etrasimodi náði klínísku sjúkdómshléi í viku 12 (39%), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (8%).

Snemmkomnar framfarir með tilliti til einkenna

Í viku 4 var hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með etrasimodi með einkennahlé (28%), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (16%) og algjört einkennahlé (12% samanborið við 4%), skilgreint sem undirstig tíðni hægðalosunar 0 og undirstig blæðingar úr endaparmi 0.

Ristilspeglun og vefjafræðilegt mat

Eðlilegt útlit slímhúðar samkvæmt ristilspeglun (sjúkdómshlé samkvæmt ristilspeglun) var skilgreint sem undirstig ristilspeglunar 0. Hærra hlutfall sjúklinga sem fékk meðferð með etrasimodi náði sjúkdómshléi samkvæmt ristilspeglun í viku 12 (17%), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (8%).

Sjúkdómshlé samkvæmt ristilspeglun og vefjafræðilegt Geboes-stig < 2,0 (sem merkir engir dauðkyrningar í kirtilholum eða sérþynnu slímhúðar og engin aukning rauðkyrninga og engin fleiður, sár eða bólguvefur) kom fyrir hjá hærra hlutfalli sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í viku 12 (10% samanborið við 5%).

Kviðverkur og brýn hægðapörf

Í viku 12 var hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með etrasimodi laust við kviðverk, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (32% samanborið við 18%) og fann ekki brýna hægðapörf (21% samanborið við 12%).

Spurningalisti um bólgusjúkdóma í þörmum (inflammatory bowel disease questionnaire, IBDQ)

Sjúklingar sem fengu meðferð með etrasimodi sýndu meiri framfarir frá upphafsgildi, samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu, í heildarstigagjöf IBDQ. Breyting frá upphafsgildi á heildarstigi IBDQ í viku 12 var 47,5 hjá sjúklingum sem fengu meðferð með etrasimodi og 30,2 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á etrasimodi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sáraristilbólgu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir einn skammt af etrasimodi til inntöku jókst C_{max} og AUC í u.þ.b. réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu sem var rannsakað (0,1 mg til 5 mg). Eftir endurtekna skömmtun hækkaði meðalgildi C_{max} og AUC aðeins meira en í réttu hlutfalli við skammta frá 0,7 mg til 2 mg. Plasmapéttni við jafnvægi náðist innan 7 daga eftir gjöf 2 mg skammts einu sinni á dag, með meðalgildi C_{max} sem nam 113 ng/ml og AUC_{tau} sem nam 2.163 klst.*ng/ml. Áætlað uppsöfnunarhlutfall etrasimods við jafnvægi er á bilinu 2- til 3-falt. Lyfjahvörf etrasimods eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með sáraristilbólgu.

Frásög

Tíminn (T_{max}) fram að hámarks plasmapéttni (C_{max}) eftir inntöku lyfjaforms etrasimods með hraða losun til inntöku er u.þ.b. 4 klst. (á bilinu 2 til 8 klst.). Etrasimod er með mikið frásög, byggt á miklu gegndræpi og hlutfallslega lítið af óbreyttu etrasimodi skilst út með hægðum (11,2% af geislavirkum skammti sem var gefinn).

Áhrif fæðu

Gjöf með máltíð getur leitt til dálítillar tafar á frásogi (meðalgildi T_{max} eykst um 2 klst.). Fæða hefur ekki áhrif á útsetningu fyrir etrasimodi (C_{max} og AUC). Þess vegna má taka etrasimod án tillits til máltíða.

Dreifing

Etrasimod dreifist í líkamsvefi með meðalgildi dreifingarrúmmáls við inntöku (V_z/F) sem nemur 66 l. Etrasimod er mikið bundið plasmapróteinum hjá mönnum (97,9%), aðallega albúminu og dreifist helst í plasmabætti heilblóðs með hlutfall í blóði á móti plasma sem nemur 0,7.

Umbrot

Umbrot etrasimods fara að stórum hluta fram fyrir tilstilli CYP2C8 (38%), CYP2C9 (37%) og CYP3A4 (22%), og í minna mæli fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP2J2. Aðalþátturinn í plasma er óbreytt etrasimod og helstuumbrotsefnin M3 og M6. Etrasimod stuðlar að mestu leyti að lyfjafræði spingosín-1-fosfatviðtakamiðlunar (S1P) (> 90%). Etrasimod er mikið umbrotið fyrir tilstilli oxunar, vetnissviptingar og tengingar við UGT og súlfótransferasa.

Etrasimod er ekki hvarfefni P-gp, BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3, eða OCT1/2 ferja. Ólíklegt er að lyf sem hamla þessum ferjum hafi áhrif á lyfjahvörf etrasimods.

Brotthvarf

Eftir inntöku var áætluð úthreinsun við jafnvægi (CL/F) u.þ.b. 1 l/klst. Meðalhelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) etrasimods í plasma er u.þ.b. 30 klst.

Útskilnaður

Etrasimod er aðallega skilið út um lifur, þar sem 82% af geislavirkum skammti kom fram í hægðum og 4,89% í þvagi. Óbreytt etrasimod greindist eingöngu í hægðum, en ekki í þvagi.

Áhrif etrasimods á önnur lyf

In vitro rannsóknir benda til þess að klínískt mikilvæg milliverkun fyrir tilstilli CYP- eða himnuferja er ólíkleg við ráðlagðan 2 mg skammt af etrasimodi einu sinni á dag.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem C_{max} og AUC voru sambærileg hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Í þýðinu með verulega skerta nýrnastarfsemi voru 2 einstaklingar með $eGFR < 29$ ml/mín. (ekki í blóðskilun) og 6 einstaklingar með nýrnasjúkdóm á lokastigi áður en meðferð með etrasimodi hófst. Áhrif blóðskilunar sem framkvæmd var eftir gjöf etrasimods hefur ekki verið metin.

Skert lifrastarfsemi

Etrasimod má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2). Heildarbreytur AUC fyrir etrasimod eru 13% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi, 29% hærri hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrastarfsemi og 57% hærri hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi, fyrir 2 mg staka skammtinn sem var rannsakaður.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að aldur hafði ekki áhrif á lyfjahvörf etrasimods hjá sjúklingum eldri en 65 ára ($n = 40$ (3,7%) sjúklinga voru ≥ 65 ára). Enginn mikilvægur munur er á lyfjahvörfum hjá öldruðum sjúklingum og yngri sjúklingum.

Líkamsþyngd

Altæk útsetning fyrir etrasimodi 2 mg breytist ekki með klínískt marktækum hætti með mismunandi líkamsþyngd hjá sjúklingum sem vega ≥ 40 kg. Hjá sjúklingum sem vega minna en 40 kg er spáð u.þ.b. 1,5-faldri hækkun útsetningar (sjá kafla 4.2).

Kyn, kynþáttur og uppruni

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að kyn, kynþáttur eða uppruni hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf etrasimods.

Börn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum spáði svipaðri útsetningu fyrir etrasimodi hjá fullorðnum og eldri unglingum (16 til < 18 ára) með sáraristilbólgu.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf etrasimods hjá börnum eða unglingum yngri en 16 ára.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu með tilliti til etrasimods hjá mönnum með eftirfarandi undantekningum: fram hafa komið breytingar á slagæðum í vinstri slegli (ofstækkun/ofvöxtur í miðhjúp slagæðar) í 3 og 9 mánaða rannsóknnum á endurteknum skömmtum hjá hundum við útsetningu sem var ≥ 24 faldur ráðlagður daglegur hámarksskammtur fyrir menn byggt á AUC. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er óljós. Enn fremur var útsetning fyrir algengustu umbrotsefnum í mönnum (M3 og M6) eingöngu rannsökuð hjá rottum. Óvíst er um mikilvægi þess fyrir menn.

Frjósemi og eiturverkanir á æxlun

Etrasimod hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlrottum og kvenrottum með allt að hæsta skammtinum sem var prófaður, sem samsvarar u.þ.b. 467-földum útsetningarmörkum byggt á altækri útsetningu hjá mönnum við ráðlagðan daglegan hámarksskammt fyrir menn hjá karldýrum og 21-földum útsetningarmörkum fyrir kvendýr.

Dagleg gjöf etrasimods hjá ungafullum rottum og kaninum á tímabili líffæramyndunar leiddi til fangláta eftir hreiðrun með samsvarandi fækkun lífvænlegra fóstara ásamt vansköpun á útlimum, innnyflum og/eða beinagrind og breytileika án eiturhrifa á móður. Vansköpun kom fram við lægsta skammt sem var rannsakaður hjá rottum, þar sem AUC í plasma móður var u.þ.b. 5-falt hærra en hjá mönnum við ráðlagðan daglegan hámarksskammt fyrir menn. Útsetning við skammt án aukaverkana (2 mg/kg/dag) hjá kaninum var u.þ.b. 0,8-falt gildi hjá mönnum við ráðlagðan daglegan hámarksskammt 2 mg/dag.

Eftir daglega gjöf etrasimods til inntöku hjá ungafullum og mjólkandi rottum kom fram lægri meðalþyngd afkvæma, minni lífvænleiki afkvæma og minnkuð frjósemi og æxlun (færri hreiðranir og fleiri fanglát fyrir hreiðrun) hjá F1 afkvæmum. Útsetning í plasma (AUC) hjá kvenkyns rottum við minnsta skammt sem var rannsakaður var sambærileg (1,1-föld) og hjá mönnum við ráðlagðan daglegan hámarksskammt. Etrasimod greindist í plasma F1 unga, sem gefur til kynna útsetningu í móðurmjólk.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Magnesíumsterat (E470b)
Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi (E460i)
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)

Töfluhúð

Skærblátt FCF álsetlitarefni (E133)
Indigókarmín álsetlitarefni (E132)
Tartrasín álsetlitarefni (E102)
Makrógól 4000 (E1521)
Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)
Talkúm (E553b)
Títandíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr háþéttni pólýetýleni (HDPE), með loki úr pólýprópýleni, þurrkefni er innfellt beint í lokið. Pakkningastærð með 30 filmuhúðuðum töflum.

Álpynnupakkning fest við pólýamín (oPA) plastfilmu og innfellt þurrkefnislag (HDPE/LDPE) með ál-/LDPE-pynnu á bakhlið. Pakkningastærð með 28 eða 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
Belgía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1790/001

EU/1/23/1790/002

EU/1/23/1790/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. febrúar 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fyrir markaðssetningu etrasimods í hverju aðildarríki verða markaðsleyfishafinn og þar til bært yfirvald í landinu að sammælast um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðlar, fyrirkomulag dreifingar og aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að auka vitund um mikilvægar staðfestar og mögulegar hættur sem tengjast lyfinu, sérstaklega hvað varðar sjónudepilsbjúg, hægslátt með einkennum (þ.m.t. leiðnitruflanir), alvarlegar tækifærissýkingar, illkynja sjúkdóma, eiturverkanir á fösturvísu og föstur, alvarlegan lifrarskaða og taugafræðileg tilfelli afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis og krampa.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í hverju aðildarríki fyrir sig þar sem etrasimod er markaðssett að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi lyfinu hafi aðgang að/fái afhentan eftirfarandi fræðslupakka:

- Gátlista fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila
- Áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi þungun.

Gátlisti fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Gátlistinn fyrir heilbrigðisstarfsmenn á að innihalda eftirfarandi lykilatriði:

Fyrir fyrsta skammt

Listar yfir próf og athuganir sem skal framkvæma áður en meðferð með etrasimod er hafin:

- Taka skal hjartalínurit af öllum sjúklingum til að ákvarða hvort undirliggjandi hjartasjúkdómur sé til staðar.
- Etrasimod er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum:
 - sem hafa fengið hjartadrep, óstöðuga hjartaöng, slag, skammvinna heilablóðþurrð (TIA), hjartabilun með einkennum sem þarfnadist meðferðar á sjúkrahúsi eða hjartabilun af NYHA (New York Heart Association) flokki III/IV á síðastliðnum 6 mánuðum.
 - með sögu um eða undirliggjandi annars stigs eða þriðja stigs gáttasleglarof af Mobitz gerð II, heilkenni sjúks sínushnútar (sick sinus syndrome) eða gúls- og gáttarrof (sino-atrial block), nema sjúklingurinn sé með virkan gangráð.
- Hjá sjúklingum með sögu um hægslátt með einkennum og aðra undirliggjandi hjartasjúkdóma skal leita ráðgjafar hjá hjartalækni til að ákvarða heildarávinning á móti áhættu og til að skipuleggja viðeigandi eftirlitsáætlun.
- Gæta skal varúðar þegar byrjað er að gefa etrasimod sjúklingum sem taka lyf sem vitað er að hægja á hjartslætti.
- Sjúklingar sem eru með virka sýkingu eða hafa fengið lifandi veiklað bóluþefni á síðustu 4 vikum eiga ekki að nota etrasimod.
- Útvega skal nýlegar niðurstöður blóðkornatalningar, þar á meðal eítílfrumnatalningar.
 - Etrasimod er ekki ætlað sjúklingum þar sem heildarfjöldi eítílfrumna er $< 0,2 \times 10^9/L$.
- Nýleg gildi transamínasa og gallrauða þurfa að liggja fyrir.
 - Etrasimod er ekki ætlað sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.
- Fyrir konur á barneignaaldrir verður þungunarpróf að vera neikvætt og verður að upplýsa sjúklinga um áhættuna fyrir föstrið. Afhenda á öllum kvenkyns sjúklingum á barneignaraldrir áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi þungun.
 - Ekki skal nota etrasimod á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldrir sem ekki nota örugga getnaðarvörn.
- Mælt er með því að sjúklingar með sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu og/eða undirliggjandi/samtímis sjónhinnusjúkdóm sem eru í aukinni hættu á sjónudepilsbjúg fái skoðun hjá augnlækni fyrir upphaf meðferðar með Velsipity.
- Sjúklingar með sjónudepilsbjúg eiga ekki að nota etrasimod.

Eftirlit meðan á meðferð stendur og eftir meðferð

- Hjá sjúklingum með hvíldarpúls < 50 slög á mínútu, annars stigs gáttasleglarof [Mobitz gerð I] eða sögu um hjartadrep eða hjartabilun, mælt er með eftirliti eftir fyrsta skammtinn:
 - Mælt er með eftirliti í 4 klukkustundir eftir fyrsta skammtinn með tilliti til teikna og einkenna hægsláttar með einkennum (þ.m.t. sundl) og mæla skal púls og blóðþrýsting á klukkustundar fresti hjá þessum sjúklingum. Mælt er með því að taka hjartalínurit fyrir og eftir þetta 4 klukkustunda tímabil.
- Mælt er með frekara eftirliti með sjúklingum að loknu 4 klukkustunda tímabilinu ef:

- Hjartsláttartíðni < 45 slög á mínútu.
- Hjartsláttartíðni er í lægsta gildi eftir skammt, sem bendir til þess að hámarkslekkun á hjartsláttartíðni hafi enn ekki verið náð.
- Hjartalínurit sýnir merki um nýgengi annars stigs gáttasleglarofs eða hærra.
- QTc bil er ≥ 500 msek.
- Ráðlagt er að mæla blóðþrýsting reglulega meðan á meðferð stendur.
- Þegar meðferð er hafin á ný eftir að hlé var gert í 7 daga samfelld eða meira, má hafa í huga að endurtaka hjartalínurit og/eða eftirlit í upphafi, allt eftir niðurstöðum úr fyrsta mati, breytingum á einkennum sjúklings og tímalengd hlésins.
- Ráðlagt er að gera reglulega heildartalningu blóðkorna meðan á meðferðinni stendur.
- Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal gera hlé á meðferð með Velsipity.
- Læknar þurfa að vera á varðbergi gagnvart klínískum einkennum eða óútskýrðum taugafræðilegum niðurstöðum sem geta bent til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu. Ef grunur leikur á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu skal stöðva meðferð með etrasimod þar til hún hefur verið útilokuð með viðeigandi greiningu.
- Gæta skal varúðar við samhliða notkun etrasimods með æxlishefjandi, ónæmistemprandi eða ónæmisbælandi lyfjum (þ.m.t. barksterar) vegna hættu á samlegðaráhrifum á ónæmiskerfið meðan á slíkri meðferð stendur.
- Notkun lifandi veiklaðra bóluefna skal forðast meðan á meðferð með etrasimod stendur og í að minnsta kosti 2 vikur eftir að henni er hætt.
- Hafa skal eftirlit með lifrarensímum eftir 1, 3, 6, 9 og 12 meðferðarmánuði og reglulega eftir það. Hætta skal gjöf etrasimod ef verulegur lifrarskaði er staðfestur.
- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 14 daga eftir að hætt er að nota etrasimod. Þungunarpróf ætti að endurtaka reglulega. Ef kona verður þunguð meðan á meðferðinni stendur verður strax að hætta meðferð með etrasimod.
- Mælt er með því að sjúklingar með sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu og/eða undirliggjandi/samtímis sjónhimnusjúkdóm fái skoðun hjá augnlækni **reglulega**. Skoðun hjá augnlækni skal gerð ef vart verður við sjónbreytingar.
- Hjá sjúklingum sem eru ekki með áhættuþætti fyrir sjónudepilsbjúg (svo sem sögu um sykursýki, æðahjúpsbólgu og/eða sjónhimnusjúkdóm) er mælt með skoðun hjá augnlækni til að meta ástand augnbotna, þ.m.t. sjónudepils innan 3-4 mánaða eftir að meðferð með etrasimod er hafin (tilfelli sem greint hefur verið frá með etrasimod komu fram innan þessa tímaramma) og hvenær sem vart verður við sjónbreytingar meðan á meðferð stendur.
- Vara skal sjúklinga við því að útsetja húðina fyrir sólarljósi án þess að verja hana til þess að koma í veg fyrir þróun illkynja sjúkdóma í húð. Þessir sjúklingar eiga ekki að fá samhliða ljósameðferð með UV B geislum eða PUVA ljósa- og lyfjameðferð.
- Veita skal sjúklingum ráðgjöf um einkenni heilakvillaheilkennis. Framkvæma skal líkamsskoðun og taugafræðilegt mat og íhuga segulómun fyrir sjúklinga sem fá óvænt taugafræðileg eða geðræn einkenni/teikn eða önnur einkenni sem benda til hækkunar á þrýstingi í höfuðkúpu eða hraðrar taugafræðilegrar hrörnunar. Hætta skal meðferð með etrasimod ef grunur er um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Sjúklingar skulu upplýstir um að þeir megi ekki nota etrasimod ef þeir hafa fengið hjartadrep, óstöðuga hjartaöng, heilablóðfall, skammvinna heilablóðþurrð, hjartabilun með einkennum sem þarfnaðist meðferðar á sjúkrahúsi eða hjartabilun af NYHA flokki III/IV á síðastliðnum 6 mánuðum eða eru með sögu um eða undirliggjandi annars stigs eða þriðja stigs gáttasleglarof af Mobitz gerð II, heilkenni sjúks sínushnútar eða gúls- og gáttasleglarof, nema sjúklingurinn sé með virkan gangráð.
- Sjúklingar skulu upplýstir um að tekið verður hjartalínurit áður en meðferðin hefst.
- Hjá sjúklingum með tiltekna hjartasjúkdóma verður haft eftirlit með hjartsláttartíðni í 4 klukkustundir eftir fyrsta skammt af etrasimod, með tilliti til teikna og einkenna hægsláttar með einkennum (þ.m.t. sundl) og mæla skal púls og blóðþrýsting á 4 klukkustunda fresti. Mælt er með því að taka hjartalínurit fyrir og eftir þetta 4 klukkustunda tímabil.

- Sjúklingar skulu upplýsa þeim sem ávísaði lyfinu ef gert er hlé á etrasimod meðferðinni í 7 daga samfelld eða meira, vegna þess að þörf getur verið á nýrri hjartarannsókn áður en meðferðin er hafin á ný.
- Upplýsingar um að tilkynna eigi strax ef einkenni sem gefa til kynna hægan hjartslátt (eins og sundl, svimi, ógleði eða hjartsláttarónot) koma fram við upphaf meðferðar með etrasimod. Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með lyfjum sem lækka hjartsláttartíðni. Sjúklingar skulu láta þá lækna sem þeir hitta vita að þeir eru á meðferð með etrasimod.
- Lýsing á teiknum/einkennum sýkinga sem sjúklingar þurfa að vera meðvitaðir um meðan á meðferðinni stendur og eftir meðferð, til þess að þeir geti ráðfært sig við heilbrigðisstarfsmann.
- Lýsing á teiknum/einkennum alvarlegs lifrarskaða sem sjúklingurinn þarf að vera meðvitaður um, meðal annars óútskýrð ógleði, uppköst, kviðverkur, þreyta, lystarleysi eða gula og/eða dökkt þvag.
- Etrasimod á ekki að nota á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn.
 - Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 14 daga eftir að meðferðinni er hætt.
 - Konur á barneignaraldri þurfa að hafa neikvætt þungunarpróf áður en meðferð með etrasimod er hafin. Konur skulu láta lækinn strax vita ef þær verða þungaðar á meðan þær taka etrasimod. Þungunarpróf ætti að endurtaka reglulega.
- Lýsingu á áhættuþáttum og teiknum/einkennum sjónudepilsbjúgs og þörf á að leita læknishjálpar ef einkenni koma fram.
- Sjúklingar skulu upplýstir um að láta lækinn vita ef grunsamlegar húðskemmdir koma fram og takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi með klæðnaði og með því að bera reglulega á sig sólarvörn (með háum sólarvarnarstuðli).
- Lýsing á teiknum/einkennum afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis eða ágengs fjölhreiðra innlyksuheilabólgu sem sjúklingurinn þarf að vita um, þar á meðal mikill höfuðverkur, ringlun eða krampar og sjóntap.

Áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi þungun

Áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi þungun (fyrir konur á barneignaraldri) á að innihalda eftirfarandi lykilskilaboð:

- Etrasimod er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota örugga getnaðarvörn vegna eiturvekana á fósturvísu.
- Konur á barneignaraldri þurfa að hafa neikvætt þungunarpróf áður en meðferð er hafin og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 14 daga eftir að meðferðinni er hætt.
- Þungunarpróf ætti að endurtaka reglulega.
- Ef kona verður þunguð meðan á meðferðinni stendur, verður strax að hætta meðferð með etrasimod og framkvæma skal eftirfylgniskoðanir.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Velsipity 2 mg filmuhúðaðar töflur
etrasimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur etrasimod argínín, sem samsvarar 2 mg af etrasimodi.

3. HJÁLPAFENI

Inniheldur tartrasín.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Velsipity 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Velsipity 2 mg filmuhúðaðar töflur
etrasimod

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur etrasimod argínín, sem samsvarar 2 mg af etrasimodi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur tartrasín.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegu íláti.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
Belgía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1790/003 (30 töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Velsipity 2 mg filmuhúðaðar töflur
etrasimod

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Myndmerki markaðsleyfishafa

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Velsipity 2 mg filmuhúðaðar töflur etrasimod

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Auk þessa fylgiseðils mun læknirinn láta þig fá sjúklingakort sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að hafa í huga. Hafðu þetta sjúklingakort ávallt meðferðis.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Velsipity og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Velsipity
3. Hvernig nota á Velsipity
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Velsipity
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Velsipity og við hverju það er notað

Velsipity inniheldur virka innihaldsefnið etrasimod sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast spingosín-1-fosfatviðtakamiðlar.

Velsipity er notað hjá fullorðnum og börnum 16 ára og eldri til meðferðar við miðlungsvirkri eða alvarlega virkri sáraristilbólgu. Sáraristilbólga er bólgusjúkdómur í ristli. Ef þú ert með sáraristilbólgu verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða getur ekki tekið lyfin getur þú fengið Velsipity til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

Virka innihaldsefnið í Velsipity, etrasimod, kemur í veg fyrir að eitilfrumur (tegund af hvítum blóðfrumum) ferðist úr eitlum (hluti af varnarkerfi líkamans sem inniheldur eitilfrumur) út í blóðrásina. Þessar eitilfrumur taka þátt í bólgunni sem tengist þróun sáraristilbólgu. Með því að fækka eitilfrumum í blóðrásinni kringum ristilinn hjálpar etrasimod að draga úr bólgu í þörmum og einkennum sem tengjast sjúkdómnum.

2. Áður en byrjað er að nota Velsipity

Ekki má nota Velsipity

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir etrasimodi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef heilbrigðisstarfsmaður hefur sagt þér að þú sért með verulega veiklað ónæmiskerfi

- ef þú hefur fengið hjartaáfall, óstöðuga hjartaöng (brjóstverkur vegna truflana í blóðflæði sem kemur fram í hvíld eða án augljósra orsaka), slag, skammvinna heilablóðþurrð eða ákveðnar tegundir alvarlegrar hjartabilunar á síðustu 6 mánuðum
- ef þú ert með tiltekna tegundir af hjartsláttaróreglu (óreglulegum eða óeðlilegum hjartslætti) – lækningarnar mun rannsaka hjartað áður en meðferð hefst
- ef þú ert með alvarlega virka sýkingu eða virka langvinna sýkingu, eins og lifrabólgu (bólgu í lifur) eða berkla
- ef þú ert með krabbamein
- ef þú ert með verulega skerta lifrarstarfsemi
- ef þú ert kona sem er þunguð eða sem getur orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Velsipity er notað ef:

- þú ert með hægán hjartslátt eða ef þú notar eða hefur nýlega notað lyf sem hægja á hjartslættinum (eins og betablokka eða kalsíumgangaloka)
- þú hefur fengið slag eða aðra sjúkdóma sem tengjast æðum í heila
- þú ert með lifrarkvilla
- þú ert með sýkingu
- þú ert með lágt gildi eítílfrumna (tegund hvítra blóðkorna)
- þú hefur nýlega fengið eða ætlar að fá bólusetningu
- þú hefur einhvern tímann verið með vandamál sem tengjast sjón eða önnur einkenni vökvauppsöfnunar aftarlega í auga
- þú ert með bólgu í auga
- þú ert með sykursýki (sem getur valdið vandamálum tengdum augum)
- þú ert með háan blóðþrýsting
- þú ert með alvarlegan lungnasjúkdóm, t.d. bandvefsmyndun í lungum (lungnaskaði með öramyndun og ofvexti í vef), astma eða langvinna lungnateppu (tegund lungnasjúkdóms sem einkennist af varanlegum skaða í lungnavef).

Hægur hjartsláttur og óreglulegur hjartsláttur

Áður en þú byrjar að nota Velsipity skoðar lækningarnar hjartað með því að taka hjartalínurit (rannsókn á rafleiðni í hjartanu). Það er vegna þess að Velsipity getur valdið tímabundið lægri hjartsláttartíðni og öðrum hjartsláttartruflunum þegar meðferðin er hafin. Þegar það gerist getur verið að þú finnst fyrir sundli eða þreytu eða sért meðvituð/meðvitaður um hjartsláttinn, eða blóðþrýstingurinn getur fallið. Ef þessi áhrif eru mikil skaltu láta lækningarnar vita vegna þess að þú gætir þurft tafarlausa meðferð. Ef þú byrjar á meðferðinni á ný eftir hlé á meðferðinni í 7 daga samfelld eða meira getur verið að lækningarnar athugi aftur hjartað með hjartalínuriti.

Ef þú ert með tiltekna hjartasjúkdóma fylgist lækningarnar einnig með þér a.m.k. fyrstu 4 klukkustundirnar eftir fyrsta skammtinn. Lækningarnar mun biðja þig að vera á sjúkrahúsinu eða sjúkrastofnuninni í 4 klukkustundir og mælir púlsinn og blóðþrýstinginn á klukkustundar fresti eftir fyrsta Velsipity skammtinn. Þú skalt láta taka hjartalínurit fyrir fyrsta skammtinn af Velsipity og eftir 4 klukkustunda eftirlitstímabilið. Ef þú ert með mjög lága eða minnkandi hjartsláttartíðni eftir 4 klst. tímabilið eða ef hjartalínuritið sýnir eitthvað óeðlilegt, gæti þurft að hafa eftirlit með þér lengur þar til það er gengið til baka.

Hár blóðþrýstingur

Þar sem Velsipity getur valdið hækkun á blóðþrýstingi gæti lækningarnar viljað athuga blóðþrýstinginn reglulega.

Sýkingar

Velsipity fækkar hvítum blóðfrumum í blóðrás (einkum eítílfrumum). Hvítar blóðfrumur vinna gegn sýkingum þannig að þú getur verið líklegri til að fá sýkingar meðan þú notar Velsipity (og í allt að 2 vikur eftir að þú hættir að nota lyfið) og þær sýkingar sem þú ert með geta versnað. Talaðu við

lækninn ef þú færð sýkingu. Ef þú heldur að þú sért með sýkingu, ert með hita, finnst eins og þú sért með flensu, ert með ristil eða höfuðverk ásamt stirðleika í hálsi, ert með ljósnæmi, ógleði, útbrot og eða ringlun eða flog (köst) (það geta verið einkenni heilahimnubólgu og/eða mengisbólgu vegna sveppa- eða herpesveirusýkingar) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn vegna þess að þau geta verið alvarleg og lífshættuleg.

Tilkynnt hefur verið um tilvik ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu við notkun lyfja sem eru svipuð og Velsipity. Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga er mjög sjaldgæf veirusýking í heila sem getur leitt til verulegrar fötlunar eða dauða. Einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu eru sjóntruflanir, vaxandi máttleysi, klaufska, minnstap eða ringlun. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir þessum einkennum. Læknirinn getur íhugað að gera fleiri rannsóknir til að meta ástand þitt og stöðvar meðferðina með Velsipity ef innlyksuheilabólga er staðfest.

Sjónudepilsbjúgur

Velsipity getur valdið vandamáli með sjónina sem kallast sjónudepilsbjúgur (bólgu í depli, miðjuhluta sjónu aftan við augað). Hættan á myndun sjónudepilsbjúgs er meiri ef þú ert með sykursýki, æðahjúpsbólgu (bólgu í æðahjúp augans, laginu aftan við hvítu augans) eða aðra ákveðna augnsjúkdóma. Ef þú ert með einhvern þessara sjúkdóma mun læknirinn athuga sjónina áður en þú byrjar að nota Velsipity og reglulega meðan á meðferðinni stendur. Ef þú ert ekki með þessa sjúkdóma mun læknirinn athuga sjónina innan 3-4 mánaða eftir að meðferðin er hafin. Láttu lækninn vita ef þú finnur fyrir breytingum á sjón meðan þú notar Velsipity.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir einhverju af eftirfarandi:

- óskýrri sjón eða skuggum í miðju sjónsviðinu
- blindum bletti í miðju sjónsviðinu
- ljósnæmi
- litabreytingum á sjón

Krabbamein

Velsipity veikir ónæmiskerfið. Það eykur hættuna á að fá krabbamein, sérstaklega húðkrabbamein. Tilkynnt hefur verið um húðkrabbamein við notkun lyfja sem eru svipuð og Velsipity. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú tekur eftir hnúðum í húð (t.d. skínandi perlulaga hnúðar), blettum, opnum sárum sem gróa ekki innan nokkurra vikna. Einkenni húðkrabbameins geta meðal annars verið óeðlilegur vöxtur eða breytingar í húðvef (t.d. óvenjulegir fæðingarblettir) sem breytast með tímanum að lit, lögun eða stærð. Þar sem hættan er á húðkrabbameini skalt þú takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláu ljósi með klæðnaði og með því að bera reglulega á þig sólarvörn (með háum sólarvarnarstuðli).

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES) er ástand þar sem heilinn bólgnar. Einkenni PRES eru m.a. höfuðverkur, breytingar á sjón, minnkuð meðvitund, ringlun, flog (krampar). Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir þessum einkennum.

Bólusetningar

Ef þú þarft að fá bólusetningu skaltu fyrst leita ráða hjá læknum. Verið getur að bóluefni virki ekki eins vel og þau eiga að gera meðan á meðferðinni með Velsipity stendur. Ráðlagt er að ganga úr skugga um að þú hafir fengið allar nauðsynlegar bólusetningar áður en meðferðin er hafin. Svokölluð lifandi bóluefni geta komið af stað sýkingunni sem þau eiga að koma í veg fyrir og þau skal því gefa að minnsta kosti 4 vikum áður en meðferðin er hafin eða að minnsta kosti 2 vikum eftir að þú hættir að nota Velsipity.

Lifrarpróf

Velsipity getur haft áhrif á lifrarstarfsemina. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum: gulnun í húð eða augnhvítum, óeðlilega dökkt þvag (brúnleitt), verkur í hægri hluta magans (kviðarholi), þreyta, minnkuð matarlyst eða óútskýrð ógleði og uppköst.

Fyrir meðferðina, meðan á henni stendur og eftir að henni er lokið mun lækinn fara fram á blóðprufur til að hafa eftirlit með lifrarstarfsemi.

Lungnavandamál

Velsipity getur haft áhrif á lungnastarfsemi. Sjúklingar með alvarleg lungnavandamál eru í meiri hættu að fá þessar aukaverkanir.

Aðrar meðferðir við sáraristilbólgu

Yfirleitt mun lækinn ráðleggja að þú hættir öðrum meðferðum við sáraristilbólgu fyrir utan barkstera (eins og kortisón) og mesalazín. Sum lyf við sáraristilbólgu má einnig nota við öðrum sjúkdómum. Láttu lækinn vita um öll önnur lyf sem þú tekur. Þegar skipt er út fyrri meðferð getur hætta á sýkingu verið aukin í nokkurn tíma vegna samanlagðra ónæmisbælandi áhrifa. Ekki taka nein önnur ónæmisbælandi lyf nema að lækinn hafi sagt þér að gera það.

Konur á barneignaraldri

Notkun Velsipity á meðgöngu getur skaðað fóstrið. Áður en þú byrjar að nota Velsipity útskýrir lækinn áhættuna og biður þig um að taka þungunarpróf til að tryggja að þú sért ekki þunguð. Lækinn afhendir þér áminningarkort fyrir sjúklinga sem útskýrir hvers vegna þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú notar Velsipity. Það útskýrir einnig hvað þú þarft að gera til að forðast þungun á meðan þú notar Velsipity. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 14 daga eftir að meðferðinni er hætt (sjá „Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf“ í kafla 2).

Ef eitthvað af þessu á við um þig skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita áður en þú notar Velsipity.

Börn og unglingar

Lyfið má ekki gefa börnum og unglingum yngri en 16 ára. Þetta er vegna þess að Velsipity hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Velsipity

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Velsipity getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Velsipity.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing sérstaklega vita áður en þú notar Velsipity ef þú notar eða hefur nýlega notað einhver af eftirtöldum lyfjum:

- Lyf sem hafa áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting (betablokkar og kalsíumgangalokar); notkun þessara lyfja gæti aukið áhrif Velsipity á hjartsláttaróreglu.
- Lyf sem hafa áhrif á hjartslátt (lyf við hjartsláttartruflunum)
- Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfi; notkun þessara lyfja ásamt Velsipity gæti veikt ónæmiskerfið.
- Bóluefni: ef þú þarft að fá bóluefni skaltu tala við lækinn. Þú skalt ekki taka Velsipity í a.m.k. 2 vikur áður bóluefni er gefið. Þú skalt ekki taka Velsipity í a.m.k. 4 vikur eftir að hafa fengið lifandi bóluefni.
- Flúkónasól (sveppalyf) og sum önnur lyf geta aukið magn Velsipity í blóði, sem eykur hættuna á aukaverkunum Velsipity. Mælt er með því að þessi lyf séu ekki tekin á sama tíma og Velsipity og lækinn mun ráðleggja þér um þetta.
- Rifampisín, enzalutamíd og sum önnur lyf geta dregið úr magni Velsipity í blóði, sem dregur úr virkni þess. Mælt er með því að þessi lyf séu ekki tekin á sama tíma og Velsipity og lækinn mun ráðleggja þér um þetta.

Velsipity getur aukið lítillaga losun hormónamagns frá sumum getnaðarvarnartöflum. Þú færð áfram vörn gegn þungun en hættan á aukaverkunum af völdum getnaðarvarnartaflna getur verið meiri. Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir.

Meðganga, getnaðarvarnir og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækni áður en lyfið er notað.

Meðganga og getnaðarvarnir

Ekki nota Velsipity á meðgöngu, ef þú ert að reyna að verða þunguð eða ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð og notar ekki örugga getnaðarvörn. Ef Velsipity er notað á meðgöngu er hætt á að valda ófædda barninu skaða. Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð mun lækinn upplýsa þig um þessa áhættu áður en þú byrjar á meðferð með Velsipity og biðja þig um að taka þungunarpróf til þess að tryggja að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar Velsipity og í a.m.k. 14 daga eftir að notkun lyfsins er hætt. Leitaðu til læknisins til að fá upplýsingar um öruggar getnaðarvarnir.

Læknirinn afhendir þér áminningarkort fyrir sjúklinga sem útskýrir hvers vegna þú mátt ekki verða þunguð á meðan þú notar Velsipity.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú verður þunguð á meðan þú notar Velsipity. Læknirinn mun líklega ákveða að hætta meðferðinni (sjá „Ef hætt er að nota Velsipity“ í kafla 3) og haft verður eftirlit með fóstroinu til að fylgjast með heilbrigði ófædds barns.

Brjóstagjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan Velsipity er notað. Það er til að forðast hættu á aukaverkunum hjá barninu þar sem Velsipity getur skilist út í brjóstamjólk.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Velsipity hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó er mögulegt að þú finnst fyrir sundli eftir að hafa tekið Velsipity. Ef það gerist skaltu ekki aka eða nota vélar.

Velsipity inniheldur tartrasín (E102)

Litarefnið í Velsipity inniheldur tartrasín (E102) sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Velsipity inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Velsipity

Notkun Velsipity hefst undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sáraristilbólgu. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hvernig lyfið er notað

- Ráðlagður skammtur Velsipity er ein 2 mg tafla einu sinni á dag.
- Taktu Velsipity með máltíð fyrstu 3 dagana. Eftir það getur þú tekið Velsipity með eða án máltíðar.
- Gleyptu töfluna í heilu lagi með vatni. Ekki má brjóta, mylja eða tyggja töfluna áður en þú gleypir hana vegna þess að það getur breytt því hvernig lyfið berst í líkamann.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt af Velsipity en mælt er fyrir um skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn eða fara strax á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkinguna og þennan fylgiseðil með þér.

Ef gleymist að taka Velsipity

Ef gleymist að taka skammt af Velsipity skaltu taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammtinn.

Ef hætt er að nota Velsipity

Ekki hætta að taka Velsipity eða breyta skammtinum án þess að ræða fyrst við lækinn. Ef læknirinn ákveður að gera hlé á meðferðinni í 7 daga samfellt eða meira verður að taka lyfið með máltíð fyrstu 3 dagana þegar þú byrjar að taka Velsipity á ný. Eftir það geturðu tekið Velsipity með eða án máltíðar.

Ef þú byrjar að taka Velsipity á ný eftir að gera hlé á meðferðinni í 7 daga samfelld eða meira geta áhrifin á hjartsláttartíðni sem sáust þegar meðferðin hófst fyrst komið aftur og það getur þurft að hafa eftirlit með þér á sjúkrahúsinu eða sjúkrastofnuninni. Ekki byrja aftur að taka Velsipity eftir að gert hefur verið hlé á meðferðinni í 7 daga samfelld eða meira án þess að leita ráða hjá læknum.

Velsipity verður í blóðinu í allt að 14 daga eftir að hætt er að nota það. Fjöldi hvítra blóðkorna (eitolfrumnafjöldi) getur verið lágur í allt að 2 vikur og aukaverkanirnar sem lýst er í þessum fylgiseðli geta ennþá komið fyrir á þessu tímabili (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum, sem geta orðið alvarlegar:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hægsláttur (hægur hjartsláttur)
- háþrýstingur (hár blóðþrýstingur)
- þvagfærasýking (sýking í líkamshlutum sem safna og losa þvag)
- sýking í neðri hluta öndunarfæra (sýking í neðri hluta öndunarvegna eða lungum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- gáttasleglarof (tegund af hjartsláttaróreglu)
- sjónudepilsbjúgur (bólga í depli, miðhluta sjónu aftan við augað)

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- eitilfrumnafæð (lítill fjöldi eitilfrumna, tegund af hvítum blóðfrumum)

Algengar geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- kólesterólhækkun í blóði (hátt kólesterólmagn í blóði)
- höfuðverkur
- sundltilfinning
- hækkun gildi lifrarendíma í blóðprufum (sem getur verið vísbending um vandamál í lifrarsarfseminni)
- daufkyrningafæð (lítið magn daufkyrninga, tegund af hvítum blóðfrumum)
- sjónskerðing

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt því fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Velsipity

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu, þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir eða merki um að átt hafi verið við pakkninguna.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Velsipity inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etrasimod. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur etrasimod argínín, sem samsvarar 2 mg af etrasimodi.
- Önnur hjálparefni eru:

Töflukjarni

Magnesiumsterat (E470b), mannitol (E421), örkristallaður sellulósi (E460i), natriumsterkjuglýkólat (gerð A).

Töfluhúð

Skærblátt FCF álsetlitarefni (E133), indigókarmín álsetlitarefni (E132), tartrasín álsetlitarefni (E102), makrógól 4000 (E1521), pólý (vínýlalkóhól) (E1203), talkúm (E553b) og titandíoxíð (E171).

Lýsing á útliti Velsipity og pakkningastærðir

Velsipity 2 mg er græn, kringlótt filmuhúðuð tafla u.þ.b. 6 mm í þvermál, merkt með „ETR“ á annarri hlið og „2“ á hinna hliðinni.

Pakkningastærðir:

- Glas með 30 filmuhúðuðum töflum
- Þynnur með 28 filmuhúðuðum töflum
- Þynnur með 98 filmuhúðuðum töflum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
Belgía

Framleiðendur

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)

Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.